

第125回 奈良医学会

平成17年5月16日月曜日午後6時より臨床第一講義室において第125回奈良医学会が生化学教室・吉原紘一郎教授を当番世話人として開催された。本年は、例年の招待講演とともに中島佐一賞受賞者表彰式・講演会を併催し、100名を越える参加者を迎え活発な議論が行われた。

第125回奈良医学会プログラム

中島佐一賞受賞者講演会

表彰状授与・選考講評 吉田 修学長

講演1 生物学 講師 高橋昭久

「がん細胞の温熱に対する耐性獲得機構の解明」

講演2 消化器・総合外科学 助手 庄 雅之

「臓器移植における血管新生を標的とした新たな免疫制御法の開発」

講演3 整形外科学 助手 熊井 司

「腱・靭帯骨付着部の構造学的特徴の解析およびその損傷と修復・再生に関する研究」

奈良医学会招待講演 司会 吉田 修学長

東間 紘先生（東京女子医科大学腎臓病総合医療センター泌尿器科学教授、附属病院長）

「臓器移植の諸問題—腎移植の挑戦」

日時：平成17年5月16日（月曜日）午後6時

場所：臨床第一講義室

当番世話人：吉原紘一郎教授（生化学教室）

抄録

がん細胞の温熱に対する耐性獲得機構の解明

奈良県立医科大学

生物学教室 高橋昭久

近年、がんの三大治療法（外科手術・放射線治療・化学治療）が画期的に発展を遂げてきた。しかし、がんは今なお日本人の死因の第一位である。四番目の選択肢として温熱治療が注目されているが、この治療法の問題点として温熱耐性が知られている。温熱耐性とは、あらかじめ温熱処理された細胞がその後の温熱に対して死にくくなり、温熱治療が効きにくくなるという現象である。そこで、がん治療効果の増進を目指し、「がん細胞の温熱に対する耐性獲得機構の解明」を本研究の目的とした。

温熱に対する細胞の生体応答の分子機構については不明な点や再考の余地が多く残されている。例えば、従来、タンパク質の変性が温熱による細胞死の原因と考えられていたが、最近、我々は新たな手法を用いてDNA二本鎖切断（DSB）こそが細胞死の直接的な原因と考えられる実験結果を見出した。現在、我々は「温熱によるDSB生成機構」について、生体内反応または温熱で生じた塩基損傷が塩基除去修復過程で切除されるものの、温熱で変性しやすいDNA合成酵素（Pol β ）が失活するために修復合成されず、DNA一本鎖切断（SSB）が残存し、このSSBが異なった鎖上の近

傍に生じることでDSBが生成するというモデルを提唱している。さらに、「温熱耐性の獲得機構」は、あらかじめの温熱で誘導された熱ショックタンパク質(Hsp)がもつ分子シャペロン機能によって、温熱で失活したPol β を修復し、DNA合成活性を回復させることでDSB生成量を少なくし、温熱による細胞死から免れていると推測している。そこで、これらのモデルを検証するために、温熱耐性獲得時におけるDSB生成量とHspおよびPol β の挙動との関連を明らかにする。ここでは温熱による細胞死の主因がDSBとする論拠を紹介し、本研究の狙いを概説する。

臓器移植における血管新生を標的とした新たな免疫制御法の開発

奈良県立医科大学

消化器・総合外科学教室 庄 雅之

臓器移植は、多岐にわたる末期疾患の根治治療として定着し、多くの致死的患者の救命に貢献してきた。しかしながら、移植後長期成績は未だ満足すべきものではなく、特にその一因である慢性拒絶反応は、一般に既存免疫抑制剤に抵抗性であり、その発生の機序も不明である。したがって移植治療成績、患者のQOLの向上のためには、新たな観点からの拒絶反応のメカニズムの解明および治療法の開発が必須である。最近、臨床臓器移植において、拒絶反応の発生、進行と主要血管新生因子であるVascular endothelial growth factor (VEGF)との関連が示唆されている。それらのメカニズムの解明のために、我々は、これまでにVEGFのproinflammatory cytokineとしての機能に着目し、アロ免疫応答における種々の検討を行ってきた、これまでの研究結果をさらに発展させ、VEGF受容体の機能、さらには生理的血管新生阻害物質であるEndostatinが、拒絶反応を抑制し得るか否かの研究を行い、以下の新たな知見を得た。(1) VEGF受容体の阻害が、マウス心臓移植モデルにて、急性拒絶反応を抑制し得た。(2) Endostatinの投与で、急性拒絶反応を抑制し得た。この効果は、局所の免疫活性の低下と関連していた。慢性拒絶モデルでは、移植後経時的に、VEGFとCD31の有意な上昇がみられ、慢性拒絶反応における血管新生の関与が示唆された。さらにEndostatinの投与により、慢性拒絶反応を抑制し得た。(3) 肝臓および小腸虚血再灌流障害モデルにおいて、VEGF受容体阻害は、それらの障害を有意に抑制した。以上より、VEGF-VEGF受容体阻害あるいは抗血管新生療法による急性および慢性拒絶反応の制御効果さらには虚血再灌流障害抑制効果を確認した。今後臨床臓器移植における新たな治療法となる可能性が示唆された。

腱・靭帯骨付着部の構造学的特徴の解析およびその損傷と修復・再生に関する研究

奈良県立医科大学

整形外科教室 熊井 司

腱・靭帯の骨付着部は、上腕骨外上顆炎(テニス肘)、膝蓋靭帯炎(Jumper's knee)、アキレス腱付着部炎、足底筋膜炎など、臨床上スポーツ障害における好発部位として知られており、リウマチ性疾患においても病態に関連する重要な構造単位(entheses)の1つである。近年のスポーツ人口の増加に伴い、同部位の障害の頻度も増し、臨床の現場における早急な対応が要求されつつある中で、その修復、再生についての研究はほとんどされておらず、今なお発展途上であるといえる。つまり腱・靭帯、骨という個々の組織学的構成単位での解析、研究についてはこれまでに多くの報告がみられているが、これら力学的、生化学的特性の全く異なる2つの組織(腱・靭帯=軟組織、骨

＝硬組織)の境界部である骨付着部の構造学的特徴およびその損傷形態と修復についての研究は、ごく最近になって始められているのが現状である。

我々は系統解剖用屍体から得られた標本を用いての形態学的検索から、各スポーツ障害部位における構造学的要因について検討を行い報告してきた。また、このような形態学的な古典的手法による研究から得られた情報をもとに、実験的損傷モデル(ラット膝蓋腱付着部を使用)を作成し、同部位の修復過程、機序についての研究を実施中であり、さらに家兎アキレス腱付着部の損傷モデルを用い、骨髄間葉系幹細胞や自家栽培線維軟骨細胞を用いた腱・執帯骨付着部の再生に関する実験系についても検討中である。

これまでにすでに報告した構造学的特徴(解剖学的要因)についての研究の中から、アキレス腱付着部障害についての研究結果について述べ、Enthesis Organ Concept という付着部障害に関する新しい概念を紹介する。

腎移植の挑戦

東京女子医科大学泌尿器科 東間 紘

昨年末(2005年)は、1954年12月23日ボストンのピーター・ベント・ブリガム病院の手術室において、慢性腎不全患者への腎移植が歴史上初めて成功して以来、ちょうど半世紀、50年目となる記念すべき年末となりました。これは一卵性双生児間の生体腎移植という例外的なものでしたが、その後レシピエント、ドナーともに長期生存することができたことによって、それまで100%「死の病」であった慢性腎不全患者が、元気に生きることができるといふ可能性を世界中の人々に示すことができた極めて歴史的な日であったわけです。これは John Merrill, Joseph Murray, Hartwell Harrion に率いられた内科、外科、泌尿器科の診療チームが一体となって成功に導いたもので、チーム医療の鏡と讃えられたといわれています。1991年 Murray は、この業績でノーベル賞を受賞しています。それから50年、このわずか半世紀の間に、腎移植はもちろん心臓、肝臓、すい臓、骨髄等々、臓器不全に対する臓器移植治療は驚くべき進歩、発展を遂げ、すでに全世界でおよそ50万人が移植を受け、しかも提供される臓器の不足の問題を除外すれば、いまやほとんど100%近い成功率を誇る安全で確実な治療となっています。

東京女子医大における腎移植は1971年6月に第1例が行われて以来34年余の歳月が経ったことになります。その最初の移植患者は34年後の現在も血清クレアチニン値1.2mg/dlと良好な移植腎機能で極めて元気に活躍中ですが、先日行った移植腎生検の結果、やはり今問題となっている顕著な慢性移植腎障害が認められています。移植後早期の生着率が著しく向上したいま、移植後長期の成績を左右するのが、この慢性移植腎障害で、免疫学的な要因で生じる慢性拒絶反応によるものと、免疫抑制剤の血管障害など非免疫学的な要因によるネフロンの減少による hyperfiltration mechanism により移植腎障害が進展するものと考えられています。もちろん移植腎に対する免疫学的な慢性の拒絶反応によるものが最も主要な要因であることは当然ですが、なかでも前感作抗体や de novo の抗体の存在が重要であることが知られてきました。これらの抗体は輸血や妊娠、あるいは移植の既往などにより産生されることが多いといわれていますが、最近ビーズを用いた高感度クロスマッチ法による検討では移植希望者およそ20%はこれらの抗体陽性例であることが知られるようになってきました。これからの移植成績の一層の向上のためには、こうした抗体陽性例に対する治療法の開発が大きな課題となっています。

あれから30年、一人一人の患者さんの顔が目には浮かびます。とりわけ最初の10年、15年は本当

に辛い闘いの連続でした。当時は腎移植を希望する誰にでも移植を行うことが出来たわけではなく、組織適合性の良いごく限られた組み合わせにしか適応がなく、しかもやっと移植にこぎつけたとしても、その半数近くは拒絶反応や合併症のために残念な結果となっていました。闘いに敗れ「先生、がんばれなくて残念です、無念です。でも、本当にありがとう。」と言って去った、今は亡き多くの声が耳について離れません。移植という新しい医療に勇気を持って立ち向かい、その確立に文字通り身を捧げて来られた患者はもちろんドナーのみなさんが、一つ一つ積み上げ積み重ねてくれた歳月の重さを今更ながらひしひしと感じています。現在では、極くわずかの例外を除いて移植を希望するほとんど全ての方に腎移植が可能であり、またその成績も先に述べたとおり非常に良く、ほぼ全員の方が元気に退院されるようになっているので、なかなか想像できないかもしれませんが、当時パイオニアとなって必死に生き抜いてきた患者の皆さんがたに思いを馳せ、その知恵と勇気をいただくことで明日からの更なる発展に向けて力強く鼓舞されるものを感じます。そうした日々を一緒に生きてこられた私たちは、何と果報者だろうと、つくづくそう思います。

抗体陽性例に対する治療法の開発はじめ最終的には免疫学的寛容の導入を目指してまだまだ移植医療にも解決しなければならない多くの課題があります。また臓器不全の治療という観点からは、再生医療を含め、夢の実現に向かっての若い医学徒の献身的な努力を必要としています。ぜひ一人でも多く、この道に入ってきていただきたいと願っています。

さいごに、移植臓器の不足は世界中でたいへん深刻な問題となっています。とくに献腎ドナーの少ないわが国において、移植医療の成功率の高さや安全性はもちろん、患者がこれだけ元気に生き生き充実した人生を送っている現実をより多くの人々に広く知っていただき、より多くの臓器不全患者が移植医療の恩恵を受けられるよう、臓器提供の意義を理解していただくことができれば、望外のよろこびとすところでは。

このたび講演の機会をいただき、心から感謝いたしております。ありがとうございました。