

第131回 奈良医学会 報告

奈良医学会事務主任 國安弘基

第131回奈良医学会は、吉川正英教授(病原体・感染防御医学)を当番世話人として、平成23年7月6日(水曜日)午後6時より臨床第一講義室にて開催された。プログラムは昨年と同様に第18回中島佐一賞受賞者講演会が共催された。会の前半には第18回中島佐一賞受賞者3名の講演が行われ、後半には奈良医学会招待講演として奈良先端科学技術大学院大学・高橋淑子教授から「動物発生における形態形成と細胞シグナリング」の講演が行われた。教員、医療スタッフ、大学院生、学部学生など130人を超える聴衆の参加があり、各講演に対し熱心な討議が行われた。特に、高橋教授の講演では多くの学生・大学院生の研究と臨床の両立に対する意欲が昂揚され非常に有意義であった。



第131回奈良医学会プログラム

日 時：平成23年7月6日(水曜日)午後6時00分～8時00分

場 所：臨床第一講義室

当番世話人：吉川正英 教授(病原体・感染防御医学)

中島佐一賞受賞者講演会 司会 池谷研究推進課長

表彰状授与式・選考講評 奈良医学会会長 吉岡 章 学長
受賞者記念撮影

講演1 第二内科 須崎康恵 助教
「気管支喘息慢性化機序の解明と新規治療法の開発」

講演2 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 太田一郎 助教
「がんの浸潤・転移におけるEMTおよびMMPの制御」

講演3 中央臨床検査部 水野麗子 講師
「糖尿病合併心筋ハイパネーションにおける心筋微小循環調節機構の解明」

奈良医学会招待講演

当番世話人挨拶

司会

病原体・感染防御医学 吉川正英 教授

吉岡 章 学長

講演 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科
分子発生生物学講座 高橋淑子 教授
「動物発生における形態形成と細胞シグナリング」

当番世話人閉会の言葉 吉川正英 教授

講演抄録

中島佐一賞受賞者講演(1)

気管支喘息慢性化機序の解明と新規治療法の開発

奈良県立医科大学 第二内科学 須崎康恵

気管支喘息は先進諸国において年々患者数が増加している。現行の吸入ステロイド薬を中心とした治療は、既存の炎症を抑制し重篤な発作を予防することに一定の効果をあげているが、喘息の慢性化を予防することは困難であり、新たな治療法の開発が望まれている。

喘息患者の気道には CD4 陽性 T 細胞と好酸球が多く浸潤しており、病態形成に T 細胞は不可欠である。本研究にて我々は、T 細胞の肺への動員を抑制することで喘息の発症を抑制し得るのではないかと仮定

した。肺への T 細胞の動員に重要な役割をはたすと報告されているケモカイン受容体 CCR5 と CXCR3 に着目し、それらのアンタゴニストである小分子化合物 TAK779 が喘息発症を抑制し得るか否かの検討を行った。

雌 BALB/c マウスに卵白アルブミン (OVA) 感作 (day 1, 8), OVA エアロソール曝露 (day 18, 19, 20) を行い喘息マウスを作成。TAK779 (0.25mg/day) を OVA 曝露と同時期に連続 3 日経皮下に投与し、最終曝露の 24 時間後に生理学的な評価を行い、48 時間後に組織、血清、免疫学的に喘息の評価を行った。

OVA 曝露後、肺にてケモカイン受容体 CCR3, CCR5 および CXCR3 の mRNA の発現増強を認めた。TAK779 投与群では非投与群と比べ喘息の主要な病態である気道過敏性、アレルギー性気道炎症の有意な抑制を認めた。また、肺局所にて Th1 関連ケモカイン受容体である CCR5 と CXCR3 発現の増強抑制効果および Th 1 サイトカインである IFN- γ と TNF- α 発現の増強抑制効果を認めた。

本研究において我々は、CCR5 と CXCR3 アンタゴニストが喘息の発症を抑制し得ることを初めて報告した。機序のひとつとして Th 1 細胞の肺への動員抑制が考えられ、今後 CCR5 および CXCR3 が新たな喘息治療のターゲットとなる可能性を示した。



中島佐一賞受賞者講演(2)

がんの浸潤・転移における EMT および MMP の制御

奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 太田一郎

亜鉛要求性 (Zinc-finger) 転写因子 Snail は、がん細胞の上皮-間葉転換 Epithelial-mesenchymal transition (EMT) を促進させ、浸潤・転移能を獲得させると考えられている。また、Wnt シグナル伝達は、発生時の体軸や体節の形成、細胞の増殖や分化など様々な細胞機能を制御している

かりでなく、その異常亢進が大腸がん、乳がんをはじめ種々の発がん、さらには“がん幹細胞”の制御にも関与していると考えられている。我々は、ヒトがん細胞(MCF-7, MDA-MB-231, UM-SCC-1 など)において Wnt シグナル伝達により β -catenin ばかりでなく、Snail も活性化され EMT を獲得することを明らかにしてきた。また、in vivo においても有鶏卵を用いたがん浸潤・転移モデル(CAM invasion assay)を開発し、Wnt シグナル伝達が Snail の活性化を介してがん細胞の浸潤を促進させることを見出した。さらに、Snail により誘導された膜結合型の matrix metalloproteinase (MT-MMPs) である MT1-MMP と MT2-MMP が協調的にはたらき、がん細胞の浸潤・転移、さらには血管新生にも関与していることも実証された。



これらの結果から、がん細胞において Wnt シグナル伝達の活性化により β -catenin および Snail の両者が協調して EMT を推し進めることで、MT-MMP を誘導し浸潤・転移能を獲得させることが示唆された(図)。Wnt シグナル伝達が、dormant であった“がん幹細胞”の原発および転移組織での増大に関わる因子だとするならば、このシグナル経路を阻止することで、治療抵抗性(薬剤耐性)の根源と考えられるがん幹細胞を dormant な状態で抑止できることが期待される。

中島佐一賞受賞者講演(3)

糖尿病合併心筋ハイパネーションにおける心筋微小循環調節機構の解明

奈良県立医科大学 中央臨床検査部 水野麗子

【研究背景】近年、増加の一途を辿る糖尿病合併虚血性心疾患は、糖尿病非合併例に比して予後不良である。慢性的な高度心筋虚血を背景とする心筋ハイパネーション(MH)の大半は、血行再建後比較的速やかに心機能が改善するが、一部の症例、特に糖尿病合併例では心機能低下が遷延することが知られている。しかし、その原因は解明されていない。**【目的】**本研究では、近年臨床応用可能となった心筋コントラストエコーを応用し、従来には困難とされた心筋壁内局所の心筋微小循環を経時的に定量評価することにより、糖尿病合併 MH における心筋微小循環動態を解明するとともに予後との関連について検討した。



【方法】MH を呈する患者の血行再建前後において心機能評価に加え、心筋コントラストエコーを用いて心筋各部位の心内膜側と心外膜側のそれぞれの心筋微小循環を司る総血管床面積、総血流量、および血流速度を定量評価した。心機能と心筋微小循環の各定量指標の相互関係を解析し、心筋微小循環・心機能連関について検討した。

【結果】血行再建前に比して再建後では、心筋各部位の心内膜側の心筋微小循環は糖尿病非合併群では著しく改善したが、合併群では改善しなかった。一方、心外膜側では両群とも同等に著しく改善した。心機能は、非合併群では著明に改善したが、合併群ではわずかな改善しか認められなかった。また、心不全遷延は合併群で有意に高率であった。因子分析の結果、血行再建後の心内膜側心筋微小循環障害は心機能低下遷延と密接に関連した。また、慢性的な高血糖は、心内膜側心筋微小循環障害の促進因子であった。

【結論】糖尿病合併 MH における血行再建後の心筋微小循環の改善は、心筋壁内で一様ではなく、心内膜側心筋微小循環障害の遷延が心機能低下遷延や心不全持続に密接に関与する。

奈良医学会招待講演

動物発生における形態形成と細胞シグナリング

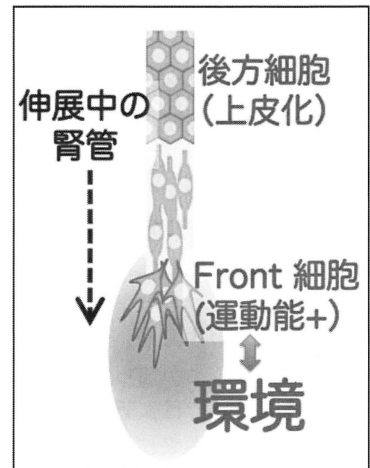
奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 高橋淑子

脊椎動物の初期発生過程では、臓器・器官の原型が出来上がる。形態形成が進行する際、細胞は「社会」を形成し、隣接する細胞同士で盛んにコミュニケーションを交わす(細胞間シグナル)。また細胞分化のみならず、3次元的に秩序だった組織構築も、器官形成を支える重要なステップである。本講演においては、形態形成の基本原理を探る上で有用な2つの新規モデル系を中心として、最近の研究成果を紹介する。



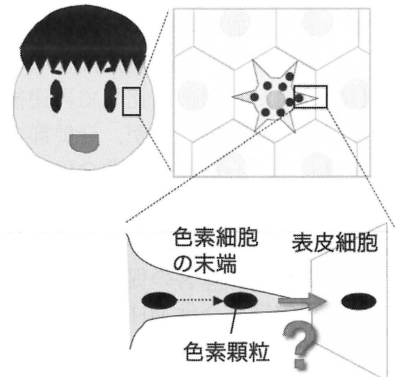
1. 管組織の形態形成

管上皮構造は、多くの器官において生理機能の発揮に中心的役割を担うことから(腎臓、肺、腸など)、その構築機構の理解は極めて重要である。管組織の形成にはさまざまなステップ、たとえば管構造の伸長や、細胞の間充織-上皮転換(MET)などが関与する。本講演では、生体内における管上皮組織の初期形成機構について、腎管(Nephric duct)をモデルとした研究を紹介する。腎管組織の生体内遺伝子操作法を用いたEGFP-ラライブイメージング解析により、管の先端部と後方部の細胞挙動が大きく異なること、また先端細胞と周辺環境との相互作用によって管全体の伸長がダイナミックに制御されることなどがわかってきた。このような胚内での細胞挙動の追跡、とりわけ1細胞レベルの高解像度解析から得られた知見をもとに、3次元における管上皮形成が遺伝子-細胞レベルでどのように制御されているのかについて考察したい。



2. 色素細胞にみる細胞間輸送機構

日焼けをすると肌が黒くなるのは、皮膚に存在する色素細胞の仕業である。色素細胞内で合成されたメラニン色素顆粒となり、最終的に隣の表皮細胞へと輸送される(図)。メラニンの合成機構については比較的よく理解されているのに対し、色素細胞→表皮細胞へと細胞間を超えてメラニン顆粒が輸送されるしくみに関しては、未だ多くの謎に包まれている。私達は最近、生体内の色素細胞を高解像度で追跡する新しいイメージング法を確立した。そして色素細胞が、以前報告されていたよりもはるかにダイナミックな形態変化を起こすこと、またこれらの形態変化が発生分化依存的に起こることなどがわかってきた(ムービー紹介の



予定). 細胞膜のダイナミズムが, 色素顆粒の細胞間輸送に大きく関わっていると思われる. 物質の細胞間輸送の新規原理について考察したい.



高橋淑子教授ご略歴

1988年 京都大学理学研究科博士課程修了(理学博士)指導教授: 竹市雅俊

1988年 CNRS(フランス)発生生物学研究所 研究員

1991年 オレゴン大学(アメリカ)神経科学研究所 研究員

1994年 北里大学理学部生物科学科 講師

1998年 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 助教授

2001年 独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター パターン形成研究チーム チームリーダー

2005年4月より現職