

## 札幌医科大学集談会記録 第311回—第317回

## Record of Sapporo Medical University Seminar No. 311—No. 317

## 第311回 (2004) 平成16年10月6日 (水)

16:00—, 管理棟3階 臨床会議室A

**演題:** 哈爾濱 (ハルビン) 医科大学附属第二病院の肝移植研究について

**演者:** 中華人民共和国 哈爾濱医科大学附属第二病院 普外一科

主任教授 韓 徳恩

**座長:** 外科学第一講座

教授 平田 公一

**抄録:** 1994年4月18日から哈爾濱医科大学附属第二病院での肝移植症例12例である。基礎研究としてはドナー肝臓の質評価や拒絶反応を防ぐことなどを行なっている。肝移植後再灌流障害の防止として、PGEIを対照として漢方薬である銀杏から抽出したGinatonの有用性を検討している。GinatonはPGEIに比べると抗free radical作用が強い温阻血保護剤だといえる。機序はfree radicalの抵抗、肝内皮細胞の保護、微小循環の改善、好中球凝集作用の抑制にある。ドナー肝臓の質の評価の研究は、凍結切片、パラフィン切片、急速パラフィン切片の三因子によるモニタリング方法で迅速に評価する方法を開発した。移植後の拒絶反応の対策としては移植手術前にMSCV-HIL-10でドナー肝臓を処理することによってIL-2, TNFなどの免疫反応分子を抑制させ急性拒絶反応の発生を阻止している。

**演題:** GISTの診断と治療

**演者:** 中華人民共和国 哈爾濱医科大学附属第二病院 普外二科

主任教授 鄒 小明

**座長:** 外科学第一講座

教授 平田 公一

**抄録:** 哈爾濱医科大学附属第二病院で2000年4月から2003年12月までに切除された27例のGISTを検討した。内訳は胃が22例、十二指腸・小腸が4例、結腸が1例であった。切除標本は全例CD34とc-kitが陽性であった。全例にリンパ節転移は認めなかった。したがって、当施設ではリンパ節郭清を伴う拡大切除は本疾患に対しては行なわない方針を採るようになった。しかし、腫瘍の切離縁は5cmを確保するようになっている。化学療法としてはImatinib mesylateが画期的な効果を発揮するが、中国では高価なためにまだ、あまり使用されていないのが現況である。GISTの悪性度については、多くの学者が、腫瘍の大きさ、核分裂像、細胞密度、壊死の有無、湿潤の程度など

に基づいて悪性度を最低、程度、中等度、高度と四つに分けている。当科においても、より明確な悪性度の判定基準を設けるべき研究中所である。

## 第312回 (2004) 平成16年11月30日 (火)

18:00—19:00, 札幌医科大学記念ホール

**演題:** 免疫の異常と正常のチューニングポイント

**演者:** 東北大学大学院医学系研究科 病理病態学講座 病理形態学分野

教授 小野 栄夫

**座長:** 病理学第二講座

教授 澤田 典均

**抄録:** アレルギーや自己免疫病は、炎症や免疫の異常を基盤とする疾患であり、多因子疾患の概念でその原因が論じられる。多因子とは、環境要因 (外因) と遺伝要因 (内因) に属する協調的原因群と考えることができるが、いまだ実体は把握されておらず、したがって謎の多い概念とも言える。謎解きへのアプローチとして、疾患モデル動物を用いた遺伝学的研究が為されてきたが、遺伝要因が多遺伝子 (ポリジーン) から成ることを支持するものの、多因子に対するポジショナルクローニングの難しさに直面し、克服できないのが現状である。だが、概念的にでも疾患原因が多因子であるということは、免疫の異常と正常のチューニングポイントが多いことの証左であり、今後も、そのようなポイントにある分子を治療標的とする意義は色褪せないと考えている。

本論では、疾患モデルマウスに生じた突然変異により、病気から正常へ推移した2例の解析を紹介する。それぞれ、ある一つの分子の本来の機能が、自己免疫発現に必要であることを示しており、この変異を受けた分子も、免疫の異常と正常のチューニングポイントにあると考えられた。最後に、これらの結果をもとに、自己免疫の新たな治療の可能性について言及したい。

## 第313回 (2005) 平成17年2月7日 (月)

17:00—18:00, 札幌医科大学記念ホール

**演題:** 心筋におけるConnexinの燐酸化とGap junctionの機能

**演者:** 福岡大学医学部 生理学教室

教授 今永 一成

**座長:** 病理学第二講座

教授 澤田 典均

抄録:

- 1 Cyclic AMP が gj を増加させるとともに興奮伝達速度を促進すること、さらに細胞内 Ca 過負荷、細胞内酸性化、PKC 活性化が gj を減少させるとともに興奮伝達速度を促進することの機序を、Cx43 燐酸化の変化、免疫組織から検討した。結果、Cyclic AMP の gj 増加効果が PKA 依存性燐酸化を促進することにより Cx43 の発現が up-regulation として働くこと、Ca, H の gj 抑制効果が PKA 依存性燐酸化を抑制することで Cx43 に対して down-regulation に働くことが示唆された。PKC は PKC 依存性燐酸化を促進することにより proteolytic degradation を助長することで down-regulation に働き gj が減少することが PMA 処理心筋、糖尿病心筋で示唆された。
- 2 心筋細胞が細胞間電氣的干渉による非同期興奮によって誘発されることから、ここに gap junction の機能異常が関与していることが考えられた。Aconitine 誘発心筋細胞モデルを用い、Cx43 の発現変化と心房細胞、心室細胞の起こり易さを検討した。PKC が活性化された PMA 処理心筋、糖尿病心筋、Angiotensin II analog 処理心筋では、心筋細胞発現し易いこと、心筋細胞の進行に伴い心筋組織の PKC 発現が促進されること、Angiotensin II レベルが上昇することが示された。心筋細胞発現には Cx43 の remodeling が意味をもつこと、この remodeling に PKC 活性化が寄与していることが示唆された。

第314回 (2005) 平成17年3月7日 (月)

12:00 - 13:00, 札幌医科大学記念ホール

演題: Functional dissection of nuclear receptor signalling in mice by cell-type specific temporally-controlled targeted somatic mutagenesis

演者: ルイ・パスツール大学, フランス遺伝分子生物細胞学研究所

教授 Daniel Metzger (ダニエル・メッツガー)

座長: 病理学第二講座

教授 澤田 典均

抄録: Retinoids, the active metabolites of Vitamin A, regulate complex gene networks involved in vertebrate morphogenesis, organogenesis, growth, cellular differentiation and homeostasis. The actions of retinoids are mediated by the retinoic acid receptors (RAR $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ ) and the retinoid X receptors (RXR $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ ) that belong to the nuclear receptor (NR) superfamily. RXRs not only heterodimerize with RARs, but also with other members of the nuclear receptor superfamily, e.g. the Vitamin D receptor (VDR), the Thyroid hormone receptors (TRs)

and the Peroxisome Proliferator activated receptors (PPARs). This complexity in "hormonal" signalling through transduction by NRs, the functional redundancies within receptor isotypes, as well as *in utero* or post-natal lethality of germline mutation of certain NRs, preclude a simple genetic analysis of the *in vivo* function of NRs using conventional gene knock-out approaches.

To generate somatic mutations in a defined gene, at a given life time of an animal, and in a specific cell type, we developed a new genetic tool based on the bacteriophage P1-Cre/lox system. A conditional ligand-inducible Cre recombinase, Cre-ER<sup>T2</sup>, has been generated by fusing Cre with a mutated ligand binding domain of the human oestrogen receptor that binds the synthetic ligand tamoxifen, but not estradiol. Upon tamoxifen administration to transgenic mice cell-specifically expressing Cre-ER<sup>T2</sup>, the Cre activity is induced and DNA segments flanked by two loxP sites ("floxed") are efficiently and selectively excised in Cre expressing cells. The use of such a strategy allowed us to study RXRs and some of their heterodimeric partners in various tissues, including epidermal keratinocytes, hepatocytes and adipocytes. Some unanticipated nuclear receptor functions will be presented.

第315回 (2005) 平成17年12月5日 (月)

17:30 - , 図書館セミナー室 (4階)

演題: Research & Development of Innovative Therapeutics by Using In Vitro Models

演者: 中華人民共和国上海 復旦 (Fudan) 大学薬学部薬理学

教授 Dr. Zhuohan HU, Ph.D.

座長: がん研究所分子病理病態学部門

教授 三高 俊広

抄録: The presentation will be focused on application of advanced in vitro technologies into discovery and development of innovative therapeutics in China. The presentation will detail ethical and legal statuses on preparation of human tissue based in vitro models in China, and analyze challenges and difficulties Chinese pharmacologists faced, and propose solutions and strategies for further application of human tissue based in vitro models effectively and economically.

第316回 (2006) 平成18年8月23日 (水)

15:00 - 17:30, 札幌医科大学記念ホール

演題: 神経細胞の軸索形成を担う分子の同定と機能解析

**演者**：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 稲垣 直之

**座長**：薬理学講座

教授 堀尾 嘉幸

**抄録**：我々の脳内では神経細胞が精巧な神経回路網を形成している。脳内における神経回路網の形成は (a) 神経細胞の軸索および極性形成, (b) 神経軸索のガイダンス, (c) シナプスの形成およびその調節といった複数のステップから構成されている。私たちはこれらのしくみを生化学的、分子生物学的そして細胞生物学的な手法を駆使することにより解析している。また研究手法としてポストゲノム時代の重要な手法であるプロテオーム解析法も取り入れている。私たちはこれらの研究が現代の難病である脊髄損傷や脳外傷、あるいはアルツハイマー病や運動ニューロン疾患などの治療法の解明につながるものと期待している。

**演題**：軸索保護による神経疾患治療の可能性

**演者**：国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第  
5部

部長 荒木 敏之

**座長**：薬理学講座

教授 堀尾 嘉幸

**抄録**：神経軸索の傷害後変性は、単に細胞体から分離した軸索が消えていく受動的過程でなく、一連の転写制御と酵素活性化を必要とするという点でアポトーシスに匹敵する。軸索変性は神経変性性疾患の症状の多くの発生に寄与しており、実際、疾患モデルマウスにおいて軸索変性を抑制することにより症状の改善と疾患による死の時期を遅らせる効果が見られている。

wlds マウスは軸索の傷害後変性が遅延する突然変異マウスである。近年この変異の原因がUFD2 (E3/E4 Ubiquitin Ligase) の一部と Nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase (NMNAT) の融合した変異蛋白の発現によるものであることが明らかになった。我々は細胞核内で NMNAT 蛋白の NAD を作り出す酵素活性の亢進が Sir2alpha/SIRT1 histone/protein deacetylase の活性を介して軸索変性遅延を引き起こすことを明らかにした。NAD やそのアナログ、或いは Sir2 activator は細胞外から投与して軸索保護効果を得ることも我々は明らかにしており、この知見は今後神経変性疾患における軸索保護療法として非常に有力なものになる可能性が高い。

**演題**：精神行動異常の分子戦略

**演者**：大阪バイオサイエンス研究所 神経科学部門研究  
室

室長 内匠 透

**座長**：薬理学講座

教授 堀尾 嘉幸

**抄録**：認知ゲノム解明は、ポストゲノム時代である 21 世紀ライフサイエンスの挑戦的テーマの一つである。精神機能を含む高次脳機能の分子的解明の最大の問題点は、的確な定量的アッセイ法の欠如であり、臨床例の特異性等を考慮すると未だ戦略的アプローチは手探り状態である。精神機能理解へのあらたな分子的アプローチとして、最新のゲノム工学的手法を用いたヒト染色体異常に基づく自閉症モデルマウス作製の試みを紹介したい。

**演題**：網膜発生の分子制御機構

**演者**：大阪バイオサイエンス研究所 発生生物学部門  
部長 古川 貴久

**座長**：薬理学講座

教授 堀尾 嘉幸

**抄録**：脊椎動物の中樞神経系における多様なニューロンの細胞分化メカニズムを解析することは、神経科学における重要なテーマのひとつである。我々はこの問題に、網膜を中枢神経系発生のモデルとしてアプローチしている。網膜の中でも、光センサーである視細胞ニューロンの運命決定機構について、特に転写制御に焦点を当てつつ述べたい。

第317回 (2006) 平成18年11月24日 (金)

18:00 - , 札幌医科大学記念ホール

**演題**：生理的および病理的状态下での遺伝子発現ネットワークにおけるコネクシンの役割

**演者**：アルバートアインシュタイン医科大学  
教授 David C. Spray, Ph.D.

**座長**：病理学第二講座

教授 澤田 典均

**抄録**：Gap junctions, once thought to be mere tunnels connecting adjacent cells, are now recognized as macromolecular signaling complexes (the “Nexus”), with binding affinities among the components being modified by such factors as phosphorylation state, thereby changing distribution and function of the complex within the cell. Moreover, our microarray studies of connexin null mice indicate that altered expression of connexin genes results in downstream and parallel ripple throughout the transcriptome that contribute to the total phenotypic change. In this presentation, we will discuss connexin-protein interactions, the nature of the transcriptomic interlinkages of connexin and other genes and proposed mechanisms for such linkages, and consequences in pathological situations in which connexin expression is altered.

