

## 第130回 奈良医学会報告

奈良医学会事務主任 國安弘基

第130回奈良医学会は、平尾佳彦教授(泌尿器科学)を当番世話人として、平成22年7月14日(水曜日)午後6時より臨床第一講義室にて開催された。プログラムを以下に記すが、昨年と同様、本年も第17回中島佐一賞受賞者講演会を共催し、会の前半には第17回中島佐一賞受賞者2名の講演が行われ、後半には奈良医学会招待講演として京都大学医学研究科・泌尿器科学小川 修教授から「泌尿器科腫瘍学から学んだこと」の講演を頂戴した。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、小川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130回奈良医学会プログラム

日 時：平成22年7月14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；平尾 佳彦 教授(泌尿器科学)

プログラム

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

吉岡 章 学長

受賞者記念撮影

講演1 第一内科 川田啓之助教

「抗血栓作用、再狭窄抑制作用、および再内皮下促進作用を兼ね備えた次世代型冠動脈ステントの開発」

講演2 脳神経外科 中川一郎助教

「薬剤性虚血耐性現象の解明」

奈良医学会招待講演

当番世話人挨拶

泌尿器科学 平尾佳彦教授

司会 吉岡 章学長

京都大学医学研究科 泌尿器科学

小川 修教授

「泌尿器科腫瘍学から学んだこと」

当番世話人閉会の言葉

平尾佳彦教授

## 講演抄録

中島佐一賞受賞者講演(1)

抗血栓作用、再狭窄抑制作用、および再内皮下促進作用を兼ね備えた次世代型冠動脈ステントの開発

奈良県立医科大学 第一内科 川田啓之

これまでに冠動脈形成術後の再狭窄予防を目的としたステントの開発に関して様々な研究が行われており、現在の薬剤溶出ステント(DES)などを含めて、慢性期再狭窄の問題はほぼ解消され

てきている。しかしながら、冠動脈ステント留置後には、慢性期再狭窄のみならず、致命的合併症である急性期・亜急性期ステント血栓症の発症、また、再内皮化の遅延のために長期的な抗血小板薬が必要とされ出血性合併症が懸念されることなど様々な問題点が存在する。したがって、抗血小板薬を必要とせず抗血栓作用、再内皮化促進作用、および再狭窄抑制作用を兼ね備えたステント開発が期待されている。我々は、ステント血栓症予防を目的として、血管内皮表面で血小板活性化因子である ADP を迅速に分解することにより抗血栓作用を発揮する CD39 に着目した。従来のベアメタル・ステント (BMS) をゼラチンにより被覆し、このゼラチンに CD39 遺伝子を浸透することにより CD39 遺伝子導入ステントを作製した。ウサギ大腿動脈血栓症モデルを用いた検討により、CD39 遺伝子導入ステントが抗血小板薬を必要とせずに亜急性期のステント血栓症を抑制し得ることを確認した。さらに、CD39 遺伝子導入ステントでは、従来の BMS に比して新生内膜領域が小さく、かつ血管組織における endothelial NOS 遺伝子発現量が増加していた。この結果は、CD39 遺伝子導入ステントが、血栓症のみならず再狭窄も抑制し、さらに再内皮化を促進し得る可能性を示唆するものである。

今後、CD39 による血管平滑筋細胞および内皮細胞増殖に対する作用とその機序を解明し、CD39 遺伝子導入ステントによる再内皮化促進作用、再狭窄抑制作用などの慢性期効果が確認できれば、抗血栓作用、再狭窄抑制作用、および再内皮化促進作用を兼ね備えた理想的な冠動脈ステントの開発につながるものと考えられる。

## 中島佐一賞受賞者講演(2)

### 薬剤性虚血耐性現象の解明

奈良県立医科大学 脳神経外科 中川一郎

神経細胞において非致命的虚血負荷を与えることによって次に続く致命的な虚血負荷に対する耐性が導入される虚血耐性現象が知られている。神経毒である 3 ニトロプロピオン酸 (3NPA) を低濃度投与することによっても虚血や低酸素負荷に対する耐性が誘導され、薬剤性虚血耐性現象 (chemical preconditioning) として知られており、我々はこの耐性誘導に ATP 依存性カリウム (KATP) チャンネルが関与していることを 3NPA による虚血耐性導入、さらに KATP チャンネル開口薬によって低酸素性脱分極が遅延することから明らかにした。さらに我々はそのメカニズムを解明するため、海馬スライスモデルを用いたパッチクランプ法による自発性シナプス後電位 (sEPSC) と微小シナプス後電位 (mEPSC) を解析することで KATP チャンネルの活性化によって虚血負荷時のシナプス前終末からのグルタミン酸の異常放出が抑制され、これにより神経保護効果をもたらすことを証明した。一方、近年ミトコンドリア局在 KATP (mitoKATP) チャンネルの虚血耐性現象への関与が注目されており、続いて我々はラット皮質静脈閉塞モデルを用いた *in vivo* での検討を行った。mitoKATP チャンネル開口薬にて耐性誘導することによって梗塞範囲は縮小し、mitoKATP チャンネル阻害剤の投与によって逆に梗塞範囲は拡大し、この耐性獲得に mitoKATP チャンネルが関与することを明らかにした。さらに近年では *postconditioning* の概念が提唱され、この虚血耐性現象が治療にも応用できる可能性が示唆されつつあり、今後 *therapeutic window* を含めたさらなる検討をおこなっていきたいと考えている。

## 奈良医学会招待講演

## 泌尿器科腫瘍学から学んだこと

京都大学医学研究科・泌尿器科学 小川 修教授

ヒト腫瘍の分子生物学はこの20年で著しく進歩した。がん遺伝子の発見に端を発した遺伝子ハンディングレースは、がん抑制遺伝子のハンディングへとつながり、さらにゲノムシークエンス技術の進歩はがんの predisposition を規定する遺伝子多型解析へと展開している。また、最近ではゲノム変異を伴わないエピジェネティックな異常も、がん発生に重要な役割を果たしていることが証明されてきている。

私自身が大学院生として研究生活を開始した1980年台後半は、がん遺伝子からがん抑制遺伝子のハンディングへとシフトしつつある時代であった。その後20年間、様々な場所、様々な環境で泌尿器科腫瘍の分子研究に携わってきたが、その研究歴には上述した時代の変遷が色濃く反映されている。

本講演では、私の研究室を紹介することでヒト腫瘍、特に泌尿器科腫瘍の分子生物学の発展の歴史を紹介し、その最後には、様々な環境で多くの同僚とともに分かち合った経験を通じて学んだ医学研究者、あるいは医師としてモットーを紹介したい。