

講 演 報 告

第 133 回 奈 良 医 学 会 報 告

奈良医学会事務主任 國安弘基

第 133 回奈良医学会は、木村 弘教授（内科学第二講座）を当番世話人として、平成 25 年 6 月 4 日（火曜日）午後 5 時 30 分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、本年も中島佐一賞受賞者講演会を共催し、会の前半には中島佐一賞受賞者 3 名の講演が行われた。本年の中島賞は 8 名の応募の中から選考され、いずれも“奈良医大発”の研究として高いレベルを示すものであった。後半には奈良医学会招待講演として理化学研究所特別顧問である谷口 克先生から「NKT 細胞の発見から臨床応用まで」の講演を頂戴し、NKT 細胞発見の経緯から NKT 細胞を利用した癌治療の実際と今後の展望まで広く深い内容に、大いに研究マインドを活性化された。教員、医療スタッフ、大学院生、学部学生など 200 人近い聴衆の参加があり、各講演に対し熱心な討議が行われた。特に、谷口教授の講演では多くの学生・大学院生の基礎研究への意欲が昂揚され非常に有意義であった。

第 133 回奈良医学会プログラム

【開催日時】	平成 25 年 6 月 4 日（火） 午後 17 時 30 分～19 時 30 分	
【開催場所】	臨床第一講義室	
【当番世話人】	内科学第二講座教授 木村 弘	
【プログラム】		
17:30～18:30	中島佐一学術研究奨励賞受賞者講演会	司会：池谷仁宏 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	耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教 西村忠己	
	「骨導超音波聴覚の解明と臨床応用」	
講演 2	血圧制御学 講師 染川 智	
	「動脈形成に関わる新規膜蛋白 TMEM100 の発見とヒト疾患への展開」	
講演 3	消化器・総合外科学 講師 山田高嗣	
	「iPS 細胞・ES 細胞を用いた人工腸管の臓器作製技術の開発」	
18:30～19:30	奈良医学会招待講演	司会：吉岡 章 学長
当番世話人挨拶	内科学第二講座教授 木村 弘	
講演	独立法人理化学研究所統合生命医科学センター特別顧問 医療イノベーションプログラム・グループディレクター 谷口 克 博士	
	「NKT 細胞の発見から臨床応用まで」	
当番世話人閉会の言葉	内科学第二講座教授 木村 弘	

講演抄録

骨導超音波聴覚の解明と臨床応用

奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 西村忠己

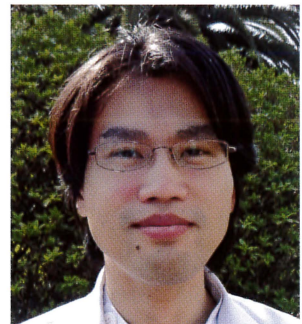


ヒトの耳で聞き取ることができない高い周波数の音は超音波と呼ばれているが、約 20-100kHz の超音波は頭蓋骨を通して内耳に音を伝える骨導を用いると聞くことが可能である。この現象は 60 年以上前に発見され様々な聴覚的特徴が報告されてきたが、その知覚メカニズムについては不明であった。我々は聴覚心理実験や脳磁図を用いた聴覚中枢の反応の測定を行うことで、その知覚メカニズムを明らかにした。これまでの研究で、骨導超音波の末梢の知覚器官は蝸牛であり、蝸牛の基底回転の高い周波数の可聴音を聴取する部位で知覚していることが分かった。可聴音との相違点は、外有毛細胞の働きはその知覚に貢献せず、広範囲に基底回転の内有毛細胞を刺激することで聴取されていることである。さらに特徴周波数は存在せず、超音波による興奮する範囲は音圧の上昇に伴い頂回転側へと拡大する。音圧の変化に伴う興奮の範囲の拡大は可聴音よりも大きく、このことが骨導超音波特有の聴覚特性（例えば狭いダイナミックレンジ、周波数に依存しないピッチ）に関係していることが推測された。

骨導超音波聴覚の最も興味深い特徴は、可聴音がほとんど聞こえない最重度難聴でも骨導超音波であれば知覚できる例が存在することである。骨導超音波を利用することで最重度難聴者でも使用可能な補聴システムが開発できる可能性がある。また骨導超音波を聴取することで耳鳴りを強力に抑制することができる。近年の耳鳴り治療は外部雑音を用いて耳鳴りを抑制する音響療法が主流となっており、骨導超音波を雑音として用いることでその効果を高めることが可能であると考えられる。さらに最重度難聴者の耳鳴りは可聴音による外部雑音が聞こえないため音響療法を行うことができない。しかし骨導超音波を雑音として用いればこのような例であっても治療を行うことが可能となる。

動脈形成に関わる新規膜蛋白 TMEM100 の発見とヒト疾患への展開

奈良県立医科大学 血圧制御学 染川 智



TGF β スーパーファミリーのリガンド Bone morphogenetic protein 9 (BMP9) と BMP10 の受容体 ALK1 は血管形成に重要である。実際、ALK1 欠損マウスは血管形成異常を来し胎生致死となる。また、ALK1 遺伝子の変異は遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT) や肺動脈性肺高血圧症の原因であり、ヒトの血管病の原因にもなっている。また、ALK1 阻害剤はその血管新生抑制作用から欧米では抗がん剤としても臨床応用されている。しかし、その ALK1 の下流で機能する分子は不明な点が多い。

BMP9/BMP10-ALK1 シグナルの下流での機能する分子を網羅的に検索するため、ヒト血管内皮細胞を BMP9 で刺激し、変動する遺伝子を検討した。その中で最も強い発現誘導が認められたのが、新規遺伝子 TMEM100 であった。siRNA のノックダウン実験で BMP9 による TMEM100 発現は ALK1-Smad1/5 シグナルで調節されていることが判明した。TMEM100 は膜蛋白をエンコードする遺伝子であり、そのアミノ酸配列は脊椎動物間で強く保存されていた。しかし、その分子機能や生理学的意義は不明であった。in situ ハイブリダイゼーションやノックインレポーターマウスを用いた胎仔の解析では、TMEM100 は動脈内皮細胞で ALK1 受容体と共局在していた。TMEM100 欠損マウスは胎生 11 日齢程度で動脈分化障害、血管形成異常で胎生致死した (図 1)。また、TMEM100 欠損マウスでは血管形成に重要な Notch シグナルと AKT シグナルが選択的に障害されていた。そのマウスの表現型は ALK1 欠損マウスとほぼ同様の表現型であり、TMEM100 は BMP9/BMP10-ALK1 シグナルの

下流で動脈形成に中心的な役割を持つ分子と考えられた。

成体においては一つの遺伝子が発生期と同じもしくは異なる分子機序を用いて疾病の発症や進展に関与することは知られている。現在、ALK1 シグナルを介したさまざまなヒト血管病における TMEM100 の関与を精力的に研究している。その上で今後、TMEM100 の発現調節機序を利用し、血管病や癌における治療に貢献できるかを検討していく。

iPS 細胞・ES 細胞を用いた人工腸管の臓器作製技術の開発 奈良県立医科大学 消化器・総合外科 山田高嗣



近年、皮膚の線維芽細胞に初期化に関与する転写因子を遺伝子導入することにより多分化能を有する人工多能性幹 (iPS) 細胞を作製する技術が開発され、iPS 細胞を用いた再生医療の臨床応用に対する期待が高まっています。これまで iPS/ES 細胞から様々な『細胞』への分化誘導は多数報告されてきましたが、複数の細胞の複合体で、各細胞の相互作用により複雑な機能を有する『臓器』の分化誘導は不可能であると考えられてきました。そこで、『臓器』の作製には二次元の平面培養ではなく、三次元で立体的に培養することが重要であると考え、hanging drop culture (懸垂培養) を用いて、2002 年に ES 細胞、2010 年に iPS 細胞から、粘膜上皮細胞 (内胚葉)、平滑筋細胞 (中胚葉)、神経細胞 (外胚葉) などの腸管特異的な三胚葉系の全ての細胞で構成される「管腔構造の蠕動運動する機能的な iPS 腸管 (iGut)」を『立体臓器』として作製することに世界で初めて成功しました。

本研究の成果は、現状では有効な治療法がない原因不明の難病である、クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患や Hirschsprung 病などの先天性腸疾患において疾患の原因解明や新薬の開発、さらに、ドナー不足が深刻な問題となっている小腸移植医療において、免疫抑制剤による副作用や拒絶反応の心配がない安全な臓器移植医療に役立つものと期待しております。

iPS 細胞から構造的にも機能的にも非常に複雑で巧みな臓器である『腸管』を分化誘導できることを示した本研究は、皮膚から作製された iPS 細胞が、受精卵から作製された ES 細胞と同様に、in vitro で様々な臓器に分化するポテンシャルをもつ可能性を示すきわめて画期的な発見であり、倫理的な問題や移植時の拒絶反応など多くの課題を抱える ES 細胞に代わって、将来、iPS 細胞が再生医療や臓器再生・移植医療に大いに貢献することを示す大変意義深いものであると考えます。本研究の実績を基盤に、臨床応用への実現を目指して、マウス iPS 腸管を疾患モデルマウスに移植する動物実験やヒト iPS 細胞から iPS 腸管を作製する研究を行っていきたくと考えております。

最後に、このようなたいへん名誉な賞をいただきましたのも、中島祥介教授をはじめ、消化器外科の教室の先生方のご指導とご支援のおかげです。心よりお礼申し上げます。また、吉岡章学長をはじめ、ご協力いただきました奈良医大の先生方、研究推進課の皆様にも、深く感謝申し上げます。

NKT 細胞の発見から臨床応用まで

独立法人理化学研究所統合生命医科学センター特別顧問
医療イノベーションプログラム・グループディレクター
谷口 克



免疫系は病原体成分をパターン認識し即座に反応する自然免疫系と、時間がかかるが詳細に病原体成分を見分けて個々に反応する獲得免疫系の二つの系からなっています。自然免疫系は白血球、樹状細胞、マクロファージ、NK 細胞などに発現している Toll 様受容体が病原体成分をパターン認識 (異物成分を 9 種類に分類して認識) し、反応が始まります。一方、獲得免疫系はリンパ球が主体で、リンパ球に発現している一兆種類にも及ぶ抗原受容体によって異物成分を識

別し、抗原と特異的に結合できる抗原受容体を持つリンパ球が増殖することによって反応が起こります。獲得免疫系の反応は、初めての異物に対処するには時間がかかりますが、一旦リンパ球が増殖するとそれらは免疫記憶細胞として残り、同じ病原体が再び侵入したときには即座に対処できる仕組みとなっています。

最近、このような自然免疫系と獲得免疫系をつなぎ、それらの機能を増幅するシステムの存在が明らかになっています。そのひとつがNKT細胞と呼ばれる細胞です。実際、NKT細胞を欠損するマウスは、ウイルス、細菌、寄生虫、カビなどの病原体を排除できないだけでなく、がんに対するCD8キラーT細胞、CD4ヘルパーT細胞の増殖・活性化がうまく行かず、ワクチン効果も期待できません。また、NKT細胞を欠損するマウスでは、自己免疫疾患の発症抑制、移植免疫寛容の維持、アレルギー制御、がん発症制御もできなくなっています。このように、これまで未解決であった免疫現象の根幹に関わる多くのことが、実はNKT細胞によって担われていたことが次々と明らかになっています。

NKT細胞は、キナチュラルキラー(NK)細胞とT細胞の両方のマーカー(特徴づける分子)を持つことからNKT細胞の名前がつけられました。NKT細胞の最大の特徴は、同一のアミノ酸配列からなるただ一種類の抗原受容体(V α 14)しか発現していないことにあります。私たちは、1986年にこのV α 14遺伝子を単離しNKT細胞の研究を始めました。一方、別のグループも1987年に未熟胸腺細胞(T細胞の前駆細胞)の中にNK細胞受容体を持つ細胞が存在することを発見しました。1994年に至って、これら二つの独立した研究が同一の細胞を扱ったものであることが判明し、新しいリンパ球(NKT細胞)として確立されました。

T細胞受容体は主として蛋白質を認識するのに対して、NKT細胞V α 14受容体は、蛋白質ではなく糖脂質を認識します。またこの糖脂質は種に一つしか存在しないCD1d分子に結合して初めてNKT細胞に認識されるようになります。私たちは1997年に、その糖脂質がアルファガラクトシルセラミドである事を発見しました。この発見によって、これまで知られていなかったNKT細胞の機能を明らかにすることが可能になっただけでなく、ヒトのNKT細胞を活性化することによる臨床への応用が現在有望視されています。今後NKT細胞機能の解析により、免疫機構の基本的理解にも新しいページが開かれるものと大きな期待が寄せられています。(HPより)