

講 演 報 告

第 134 回 奈 良 医 学 会 報 告

奈良医学会事務主任 國安弘基

第 134 回奈良医学会は、西教授（第一解剖学講座）を当番世話人として、平成 26 年 5 月 22 日（木曜日）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東京大学大学院薬学系研究科教授である池谷裕二先生から「メゾスコピックな視点から眺める脳回路」の講演を拝聴し、脳回路のイメージングに基づく神経回路の解析、脳の自発活動から神経補綴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、池谷教授の講演では学部学生から多くの熱意ある質問が寄せられ、非常に有意義であった。

第 134 回 奈良医学会プログラム

【開催日時】	平成 26 年 5 月 22 日（木） 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】	第一解剖学講座教授 西 真弓
【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：吉岡研究推進課長
表彰状授与式	
講評	車谷典男 医学部長
受賞者記念撮影	
講演 1	病原体・感染防御医学 講師 王寺幸輝 「皮膚および付属器官におけるシグナル伝達の解析と発毛再生医療への応用」
講演 2	小児科学 助教 武山雅博 「プロテイン C およびプロテイン S による凝固第 VIII 因子の制御機構の解明および新規血友病治療製剤への応用」
講演 3	第三内科学教室 助教 野口隆一 「慢性肝疾患におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系のクロストーク」
18:30～19:30	奈良医学会招待講演 司会：車谷典男 医学部長
当番世話人挨拶	第一解剖学講座教授 西 真弓
講演	池谷裕二 教授（東京大学大学院薬学系研究科） 「メゾスコピックな視点から眺める脳回路」
当番世話人閉会の言葉	第一解剖学講座教授 西 真弓

講演抄録

皮膚および付属器官におけるシグナル伝達の解析と発毛再生医療への応用

王寺幸輝^{1,2}、石坂重昭²、中村（内山）ふくみ¹、吉川正英^{1,2}

1：奈良県立医科大学 病原体・感染防御医学教室

2：奈良県立医科大学 寄生虫学教室



皮膚および付属器官（毛包）は、複数の異なる細胞がダイナミックに協調しながらその発生プログラムに従って形成され、毛を生やす機能を獲得する。その原基は上皮と間葉が相互作用を繰り返すことで形成され、個々の構成細胞の増殖・分化・運動が時間的、空間的に制御されている。最近、それらの制御シグナルとして Wnt が注目され、我々もこの Wnt シグナルを毛包由来細胞・組織に直接作用させて解析を行ってきた。特に毛包原基で強く発現する Wnt-10b シグナルを中心に解析した結果、細胞・組織レベルにおいて Wnt-10b は発毛促進作用があることを初めて見出した (Ouji Y. et. al, Biochem Biophys Res Commun. 2006, 2007)。また、毛包内で発現が認められるその他の Wnt サブファミリーについても検討したところ、この発毛促進作用は Wnt-10b に特異的であることが判明した (Ouji Y. et. al, Biochem Biophys Res Commun. 2008)。さらに、Wnt-10b は、発毛再生の鍵となる毛包幹細胞や毛乳頭細胞に対し、前者には増殖抑制・分化促進、後者には増殖促進・機能維持を付与することを見出し、他の Wnt サブファミリーとは明らかに異なり、発毛促進重要因子であることを明らかにした (Ouji Y. et. al, J Biosci Bioeng. 2010; Ouji Y. et. al, Cell Transplant. 2012; Ouji Y. et. al, Biochem Biophys Res Commun. 2013)。成体マウス皮膚より得た生体（細胞）材料や環境に対し、Wnt が如何に作用するかを詳細に調べたこれらの成績は、移植医療において毛包（毛髪）を有する皮膚組織の完全再生として期待され、今後の医学、特に再生医療の分野に大いに貢献することが期待される。

プロテイン C およびプロテイン S による凝固第 VIII 因子の制御機構の解明および新規血友病治療製剤への応用

奈良県立医科大学 小児科学教室 武山雅博



血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) は、血液凝固反応において必須の糖蛋白であり、先天的欠乏により血友病 A を引き起こす。また、最近 FVIII が出血傾向だけではなく血栓形成にも関与していることが注目されており、FVIII は出血と血栓の相反する病態において極めて重要な因子である。しかし、FVIII を中心とする凝固血栓形成や制御機序は未だ不明な点が多い。現在までのところ FVIII そのものに注目した製剤しかなく、さらにインヒビターの発生など、未だ問題が山積している。

FVIII はトロンビンや活性型第 X 因子により活性化されるが、活性化された FVIII (FVIIIa) は、抗凝固因子である活性型プロテイン C (APC)、その補因子であるプロテイン S (PS) により不活化され、凝固が負に制御される。従って、抗凝固因子と FVIII とのバランスを制御することは新たな血友病治療戦略となりうる。また、APC は抗炎症作用やアポトーシス抑制作用も有するといわれており、APC は抗凝固作用だけではなく、炎症などにも係わる重要な因子である。さらに、PS は炎症時に上昇し、炎症を抑制する働きがあるといわれており、従来いわれていたように、単に APC の補因子としての働きだけでなく、様々な役割を担っていると考えられる。血友病の関節出血では、滑膜の炎症が引き起こされることで関節症が進行すると考えられている。従って、FVIII と抗凝固・抗炎症作用を有する APC、PS の関連を明らかにすることは、血友病の病態解明、およびその治療戦略に非常に意義のあることである。現在、血友病の治療は欠乏する FVIII の補充が行われており、Peg 化 FVIII 製剤など新しい

製剤も開発されつつあるが、APC および PS などの抗凝固因子と FVIII の相互作用を考慮した治療薬開発は全く新しいアプローチの方法であり、患者にとって大きな恩恵となりうる。

慢性肝疾患における

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系のクロストーク

奈良県立医科大学 第三内科学教室 野口隆一



慢性肝疾患進展における肝線維化および肝発癌は患者予後を決定する共通機構 (common pathway) であり重要な治療標的であるが、安全性の高い薬物治療は未だ確立されておらず、慢性肝疾患患者の予後改善に向けた新規治療法の開発が望まれている。

我々はこれまでに降圧薬として安全に広く使用されている ACE 阻害薬 (ACE-I) や ARB (アンジオテンシン Type1 受容体拮抗薬) が、アンジオテンシン II の抑制を介して血管新生阻害を伴い肝線維化・肝癌を抑制することを報告し、さらにレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAS) の最終産物であるアルドステロンの選択的ブロッカー (SAB) がアンジオテンシン II とは独立して実験的肝線維化・肝発癌を抑制することを明らかにしてきた。本研究で申請者は、肝線維化・肝発癌に対する ACE-I と SAB の併用療法の治療効果について基礎的に作用機序を含め詳細な検討を行った。

コリン欠乏アミノ酸食投与ラット肝線維化-肝発癌モデルを用い、飲料水に混じて臨床用量に相当する低濃度の ACE-I と SAB を投与して各種解析を行った。各薬剤単独群に比し、併用投与群では肝線維化および GST-P 陽性前癌病変はさらに強く抑制された。肝内の活性化肝星細胞数、TGF- β および CD31、VEGF 発現は ACE-I と SAB 投与により肝線維化、前癌病変抑制とほぼ平行して減少した。In vitro での検討において、AT-II や Ald 刺激により促進された肝星細胞の増殖や血管内皮細胞の管腔形成は ARB、SAB 共存下でさらに強く抑制された。

これらの結果から、慢性肝疾患の進展に RAS が深く関与することが明らかとなり、肝線維化、肝癌に対する新規治療として RAS 阻害の臨床応用が期待される。



授賞式

招待講演

メゾスコピックな視点から眺める脳回路

東京大学大学院薬学系研究科教授 池谷裕二

略歴

1970年生まれ。東京大学・薬学部卒業。1998年に東京大学にて薬学博士号を取得。その後、東大薬学部で助教・講師・准教授となり、2014年より現職（東京大学・薬学部・教授）。2002～2005年にコロンビア大学（米ニューヨーク）生物科学講座に留学。また、日本学術振興会 特別研究員（DC1）、さきがけ研究員を兼任。専門分野は神経薬理学と大脳生理学。文部科学大臣表彰 若手科学者賞（2008年）、日本学術振興会賞（2013年）、日本学士院学術奨励賞（2013年）などを受賞多数。



講演要旨

光、音、臭い、味、触覚 —外部からの情報は、脳の神経細胞によって加工・処理されることは、もはや誰も疑う人はいないだろう。未知の部分をブラックボックスとして扱い、その「入出力相関」を観察するという古典的アプローチは、こうした考えに立脚している。高次脳機能の場合、ブラックボックスは、個々の神経細胞であったり、神経回路であったり、もしくは大脳皮質そのものであったりする。この戦略は、もちろん「ブラックボックスは入力に対して特異的に反応する」ことを暗黙の前提としている。しかし、大脳皮質を対象にした場合には、この前提が崩れる。なぜなら、大脳皮質の神経細胞は外からの入力がなくとも恒常的に独自の発火活動をしているからである。ときには入力が与えられなくても内発的に出力することさえある。こうしたブラックボックスの内部活動は「自発活動（spontaneous activity）」と呼ばれ、脳のパフォーマンスを特徴づける現象である。当日の講演では、脳の自発活動に着目しながら、最近の研究の動向と私自身の考えを紹介しながら、脳機能の実体と動作原理についてメゾスコピックな視点から考えてみたい。



受講風景