

第127回 奈良医学会

第127回奈良医学会は、高木 都教授(第二生理)を当番世話人として平成19年6月12日(火曜日)午後6時—8時、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14回中島佐一賞受賞者講演会を共催し、会の前半には奈良医学会特別講演として東京大学大学院飯野正光教授から「カルシウムシグナルによる細胞機能のスイッチング—基本メカニズムの解明から未知機能の探索まで」の講演が行われ、後半には第14回中島佐一賞受賞者3名の講演が行われた。教員、医療スタッフ、大学院生、学部学生など120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。

プログラム

当番世話人挨拶	高木 都教授
奈良医学会招待講演	司会 吉田 修学長
飯野 正光先生(東京大学大学院機能生物学専攻教授)	
「カルシウムシグナルによる細胞機能のスイッチング-基本メカニズムの解明から未知機能の探索まで」	
中島佐一賞受賞者講演会	
表彰状授与式・選考講評	吉田 修学長
講演1 神経内科 准教授	平野 牧人
「神経疾患原因蛋白のストレス下における核内輸送の検討」	
講演2 消化器・総合外科学 准教授	高 濟峯
「生体部分肝移植における新たな拒絶反応診断マーカーの開発—奈良医大での肝移植の歩みの中で生み出された知見—	
講演3 耳鼻咽喉科学 講師	山中 敏彰
「前庭系における脳への感覚代行入力と統合のメカニズム」	
—感覚代行技術の平衡障害への臨床応用—	

講演抄録

特別講演：「カルシウムシグナルによる細胞機能のスイッチング-基本メカニズムの解明から未知機能の探索まで」
東京大学大学院機能生物学専攻教授 飯野正光

細胞内Ca²⁺シグナルは、骨格筋の収縮を制御することで発見された。今では、心筋/平滑筋収縮、分泌、受精、発生、免疫、記憶学習の素過程としてのシナプス可塑性など様々な生理機能のスイッチング・メカニズムとして機能していることが明らかになっている。

Ca²⁺シグナルは、細胞外からのCa²⁺流入とともに、細胞内Ca²⁺ストアからの放出により形成される。私達は、Ca²⁺放出機構を中心にその基本メカニズムを明らかにしてきた。とくに、Ca²⁺シグナルはオシレーションという振動現象を示す。これは様々な細胞で見られる普遍的Ca²⁺シグナルパターンである。私達は、どのようなメカニズムでCa²⁺シグナルは振動するのか、また、振動することにどのような生理的意義があるのかについて明らかにしてきた。このような研究には、Ca²⁺シグナルやそれに関連するシグナルをイメージングする(顕微鏡下に目で見える)ことが大

きく役立った。このような研究成果についてできるだけ分かりやすく解説したい。

また、Ca²⁺ シグナルによって制御される「未知の生理機能」も数多く残されている。例えば、私達は最近シナプスの連結の強さがCa²⁺ シグナルを介して調節されていることを発見した。このような、未知機能の発見を通じて新たな研究領域の開拓を目指したいと考えており、そのような取組みについても報告した。

中島佐一賞受賞講演 1 : 「神経疾患原因蛋白のストレス下における核内輸送の検討」

奈良県立医科大学神経内科学教室

平野牧人

神経疾患の原因遺伝子同定が進み、それらの遺伝子がコードする蛋白の多くは生理的あるいは病的状態で核に局在することが判明した。しかし、原因蛋白の核内輸送に関する研究はこれまで少なかった。本研究では核膜孔(核蛋白輸送路)構成蛋白アラジンの変異による Triple A 症候群(四肢筋力低下を伴う運動ニューロン病様の常染色体劣性遺伝病)を対象とし、種々の核蛋白輸送を患者細胞で検討し、病態機序の解明を試みた。その結果、常染色体劣性小脳失調症原因蛋白であるアプラタキシンと DNA 損傷修復蛋白である DNA ligase I の核内輸送が選択的に障害されていることが明らかとなった。アプラタキシンも DNA 損傷修復に *in vivo* で関与していることを最近の研究で示した。すなわちこれらの DNA 修復蛋白はアラジン依存性に核内輸送される。酸化ストレス下ではこれらの輸送障害はさらに悪化し、DNA 損傷の修復が障害され、細胞死が誘導される。酸化ストレス下でも核内輸送が障害されない XRCC1 蛋白アミノ酸配列の一部をアプラタキシンと DNA ligase I に融合し患者細胞に導入すると、酸化ストレスに対する細胞死が抑制された。本研究成果は小脳失調症と運動ニューロン病様疾患の原因蛋白が機能的に関連することを初めて証明し、酸化ストレスによる DNA 損傷を介する病態機序が両疾患に共通することを示した。今後、様々な神経疾患原因蛋白について酸化ストレス下での核内輸送解析を行うことにより、神経疾患に共通する病態機序を解明する方針である。

中島佐一賞受賞講演 2 : 「生体部分肝移植における新たな拒絶反応診断マーカーの開発—奈良医大での肝移植の歩みの中で生み出された知見—」

奈良県立医科大学消化器・総合外科学教室

高 清峯

拒絶反応の制御は肝移植成功における最も大きなハードルであるが、特異的な診断マーカーがなく、術後管理を困難なものにしている。我々は、グラフト血管内皮障害が拒絶反応の病態である点に着目し、血管内皮細胞障害の際に亢進する von Willebrand factor (VWF) の特異的切断酵素である ADAMTS13 と VWF の動態を当科の生体部分肝移植患者において検討した。その結果、これまで、血栓性微小血管障害症(TMA)や、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の病態としか認識されていなかった ADAMTS13 活性低下が、拒絶反応診断におけるマーカーとなることを世界で初めて見出した。さらに、TMA や TTP で血小板輸血が禁忌であると同様に、ADAMTS13 活性低下を伴う肝移植後の血小板減少に対し、血小板輸血を行うことの危険性を指摘した。この知見は、臨床上きわめて重要な知見として高く評価され、臨床肝移植において最も重要な国際学術雑誌 *Liver Transplantation* に掲載された。

奈良医大消化器・総合外科学(旧第 1 外科学)教室では、故中島佐一教授のもと昭和 40 年初頭より故寺脇朝治助教授によって全国に先駆けて肝移植の研究が開始され、肝移植の実験的研究において当時トップレベルの業績を残してきた。その流れを継いで当院での生体部分肝移植が開始さ

れ、これまで行われた10例は全例成功して元気に無事退院することができた。肝移植後には、様々な合併症が起き、その治療には、学内のあらゆる分野の総合力が必要である。その意味で今回の成果は、奈良医大全体の力で生み出されたといえる。特に、奈良医大が得意としている血液凝固学の分野と肝臓外科の伝統が融合して新たな分野が開拓された。奈良医大での臨床肝移植の診療の中から初めて世界に発信できた研究成果を、故寺脇朝治先生活躍当時に教室を率いておられた故中島佐一先生ゆかりの賞で発表させていただくことに深い感慨を抱いている。

中島佐一賞受賞講演3：「前庭系における脳への感覚代行入力と統合」

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

山中敏彰，細井裕司

Biomedical Engineering, University of Wisconsin Medical School

Paul Bach-y-Rita

感覚受容器が不可逆な著しい障害をうけると、臨床医学的にその機能を再生させることは現段階では困難なことから、失われた感覚機能を補完したり代用したりする新しい感覚伝達系を設計・適用することが重要となる。一方、前庭感覚器も両側性に廃絶されると、もはや前庭代償などの回復機転は働かないのでめまい・平衡障害はいつまでも存続することになり治療に難渋する。そこで今回、損失した前庭覚を別の感覚系に置き換えて平衡機能を代行する感覚代行技術を用いて治療を試みたので報告する。

今回用いたシステムはバランス情報を舌触覚を介して中枢感覚系に代行伝達する理論に基づいて開発された。頭位の傾きを感知する加速度計を包埋した微小電極(100個)アレイとプロセッサから構成され、加速度計からの情報をプロセッサで電気信号に変換して電極に送るシステムによりバランス情報を生体に提示する。今回、薬剤(ゲンタマイシン)による両側前庭障害7例を対象に、患者の舌表面に電極アレイを置いて、舌の触覚で信号がセンターリングされるようにバランストレーニングを試行した。治療評価には日常のバランス支障度を表す Dizziness Handicap Inventory (DHI) と動的な体平衡機能を測定する Sensory Organization Test (SOT) を用いた。DHI は平均 72.7 から 16.7 に、SOT score は平均 37 から 54.7 に、それぞれ改善を示し、転倒回数も平均 6.2 から 3.7 に減少した。難治化したバランスパフォーマンスは7例とも良好となり、それぞれの効果は carry over された。

感覚代行技術を用いた本システムは、機能が廃絶された平衡機能を代行する働きを有する可能性があり、難治性の平衡障害を改善させる新しい治療モダリティとして期待される。

文責：奈良医学会事務局主任
國安弘基(分子病理)