

講 演 報 告

第 135 回 奈 良 医 学 会 報 告

奈良医学会事務主任 國安弘基

第 135 回奈良医学会は、國安弘基教授（分子病理学講座）を当番世話人として、平成 27 年 6 月 17 日（水曜日）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、本年から中島佐一学術研究奨励賞講演会とともに女性研究者学術研究奨励賞講演会を共催し、会の前半には両賞受賞者 3 名の講演が行われた。後半には奈良医学会招待講演として順天堂大学医学部病理・腫瘍学教授である樋野興夫先生から「人工がん創生 100 周年～境遇の変化と形成的刺激・がん哲学～」の講演を拝聴した。発がん研究の歴史とそれを担ってきた先達の箴言を振り返った上に、樋野先生自身による発現原因遺伝子同定、中皮腫血中マーカーとしての発展、そして、癌研究に根差したがん患者の精神的援助に至る道のりを、ユーモアを交え講演され、集まった教員、医療スタッフ、大学院生、学部学生、患者会の方など 100 人を超える聴衆が深く魅了された。

第 135 回奈良医学会プログラム

- 【開催日時】 平成 27 年 6 月 17 日（水）17 時 30 分～19 時 30 分
- 【開催場所】 臨床第一講義室
- 【当番世話人】 分子病理学・教授 國安弘基
- 【プログラム】
- 中島佐一学術研究奨励賞・女性研究者学術研究奨励賞授賞式・授賞者講演会 司会：吉岡郁洋 研究推進課長
 医学部長挨拶 車谷典男 医学部長
 表彰状授与式・受賞者記念撮影
- 講演 1 奈良県立医科大学神経内科 准教授 杉江和馬
 「自己貪食空胞性ミオパチーの疾患概念確立と病態解明に関する研究」
- 講演 2 奈良県立医科大学泌尿器科学 助教 三宅牧人
 「膀胱癌における血管新生因子 Angiogenin の分子学的作用機序と新規治療標的分子としての可能性」
- 講演 3 奈良県立医科大学血友病治療・病態解析学 助教 松本智子
 「包括的凝固機能評価法の創出と凝固異常症の病態解明」
- 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 分子病理学・教授 國安弘基
- 講演 順天堂大学医学部病理・腫瘍学 樋野興夫 教授
 「人工がん創生 100 周年～境遇の変化と形成的刺激・がん哲学～」
- 閉会の言葉 分子病理学・教授 國安弘基

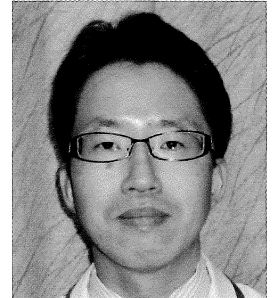
講演抄録

第 22 回中島佐一学術研究奨励賞

講演 1

「自己貪食空胞性ミオパチーの疾患概念確立と病態解明に関する研究」

奈良県立医科大学 神経内科 杉江和馬



オートファジー（自己貪食）は、細胞内の不要なタンパク質などを分解する自食機構で、すべての細胞でライソゾームが担っている。筋組織においても、多数の自己貪食空胞が筋細胞内に蓄積して筋変性を来す疾患群が知られていたが、稀少疾患のため、これまで病態は不明で疾患概念も未確立であった。

2000年に、本疾患群のDanon病がライソゾーム膜蛋白LAMP-2の原発性欠損症であることが明らかになった。私たちは、2002年に遺伝学的に確定したDanon病の臨床病型について世界で初めて報告し、2003年には、遺伝学的特徴や女性患者でのLAMP-2ハプロ不全を明らかにした。2005年に、本疾患の空胞が、アセチルコリンエステラーゼ活性と筋鞘膜の性質をもつ自己貪食空胞であることを明らかにして、疾患特異性の高い所見であることを見出し、本疾患の病理学的基盤を確立した。本研究で、私たちは、オートファジーの機能異常を原因とする本疾患群を「自己貪食空胞性ミオパチー」、この特徴的な自己貪食空胞を「筋鞘膜の性質をもつ特異な自己貪食空胞（AVSF）」と提唱した。本疾患群には、複数のDanon病類似疾患があり、乳児型、成人型、X連鎖性先天型として報告し、その後も、臨床病理学的特徴について解明してきた。2009年より、厚労省「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班を代表者として立ち上げ、世界で初めて診断基準を作成した。また、全国調査を行い、新規を含め国内患者の実態を明らかにした。2012年からは、診療ガイドライン作成を担っている。2015年より、本疾患は厚労省指定難病110疾患の一つに選ばれ、ようやく疾患として認知された。

私たちは、これまで一貫して、「自己貪食空胞性ミオパチー」研究を行ってきた。本疾患は、未だ根治療法のない致死性疾患で、今後、筋組織でのオートファジーの病態解明から治療法の開発への研究が必要である。

講演 2

「膀胱癌における血管新生因子 Angiogenin の分子学的作用機序と新規治療標的分子としての可能性」

奈良県立医科大学 泌尿器科学 三宅牧人



有転移性膀胱癌の初期化学療法や膀胱全摘前術前補助化学療法として、Gemcitabine と Cisplatin を併用する GC 療法が標準治療として施行されているが、早期から抵抗性を示す症例も少なくない。本研究では、膀胱癌細胞の増殖・浸潤・進展および血管新生にかかわる重要分子である アンジオゲニン（ANG）を新たに同定し、作用メカニズムを明らかにすると同時に治療標的分子としての有用性を検証した。

マイクロアレイ（GeneChip®）および質量分析装置によるゲノミクス・プロテオミクス解析手法を応用し、膀胱癌組織と正常膀胱上皮の発現プロファイルを比較することで、膀胱癌の血管新生に深く関与する分子を抽出した。さらに、膀胱癌細胞と共培養されたヒト臍帯静脈内皮細胞の管腔形成を促進しうる分子をふるいわけし、候補分子として ANG を同定した。種々の尿路上皮系細胞株に plasmid vector を導入し、ANG 発現株（expression vector）または抑制株（short hairpin RNA による knock down vector）を作成し、in-vitro および in-vivo で細胞増殖能・血管新生能・浸潤能を評価し、さらにアレイ解析を用いて ANG の下流シグナルの詳細を検討した。その結果、ANG 発現によりもたらされる血管新生能と浸潤能の亢進は、ERK1/2 リン酸化、浸潤促進因子 MMP2 の

転写促進を介していた。in-vitro で得られた知見を検証するため、ヌードマウス皮下腫瘍モデルに ANG 特異的低分子阻害剤 (N65828) を投与し抗腫瘍効果を検討したところ、N65828 は ANG を発現する膀胱癌細胞の腫瘍増殖・血管新生を抑制し、その機序には ERK1/2 リン酸化抑制と MMP2 発現抑制が関与していた。ヒト膀胱癌組織検体を対象とした免疫組織学的染色の解析では、ハイグレード/筋層浸潤癌において ANG 発現は有意に高く、かつ ANG, リン酸化 ERK1/2, MMP2 の発現強度は互いに相関していた。

膀胱癌で発現する ANG は、MMP2 と協調的に機能し、血管新生・細胞浸潤を促進する重要な癌促進因子のひとつである。ANG 特異的低分子阻害剤は、既存治療では救済し得ない膀胱癌に対する新たな分子標的治療となる。

第 4 回女性研究者学術研究奨励賞

講演

「包括的凝固機能評価法の創出と凝固異常症の病態解明」

奈良県立医科大学 血友病治療・病態解析学 松本智子



凝固線溶反応は連続した反応で、今まで連続する凝固反応の評価法は確立されていなかった。凝固はプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) や凝固因子活性のみの測定に基づき、包括的な凝固機能評価は困難であった。まず、フィブリン形成の全過程をモニタリングできる凝固波形解析 (Clot waveform analysis; CWA) を開発し、その有用性を明らかにした。CWA で得られる最大凝固加速度のパラメータで、今まで困難であった低濃度の第 VIII 因子活性 (FVIII : C ; 0.2 - 1.0IU/dl) の測定を定量的に成功し、血友病 A における詳細な病型分類を可能にした。次にフィブリン形成の前段階であるトロンビン生成能を観察するために、世界に先駆けて凝固の内因系と外因系の両者を反映する Thrombin generation test (TGT) を開発し、血友病 A 患者の凝固機能に有用であることを明らかにした。線溶については従来の線溶分子マーカーでは把握できない、凝固と線溶反応を評価するトロンビン・プラスミン生成能測定法を初めて確立した。一方で、出血性の後天性凝固異常症で最も多い後天性血友病 A (AHA) は非血友病者に突然、重篤な出血症状を呈する疾患であるも、その病態は未だに解明されていないことに着目し、AHA の解析では、まず基礎疾患の有無によって第 VIII 因子 (FVIII) の抑制パターンが異なること、次に TGT によって先天性血友病 A よりも凝固機能の低下を認めること、さらに抗 FVIII 抗体認識部位の抑制パターンによる差異を認め、これらの原因によって重篤な出血症状をきたすことを発見した。後天性凝固異常症で AHA に次いで多い、後天性第 V 因子インヒビターは出血症状から血栓症状まで多様性を示し、その原因として抗凝固に主要な活性化プロテイン C 抵抗性の関与を初めて明らかにした。



奈良医学会招待講演

<講師> 樋野興夫 先生 順天堂大学 医学部 病理・腫瘍学 教授

<略歴> 1954年島根県生まれ。順天堂大学医学部病理学教授、医学博士。

(財) 癌研究会癌研究所病理部、米国アインシュタイン医科大学肝臓研究センター、米国フォクステューズがんセンター、(財) 癌研究会癌研究所実験病理部部長を経て現職。

学術関係委員として、日本学術会議実験動物研究連絡委員会、原子力安全研究協会放射線発がん機構調査専門委員会、日米医学協力研究会発がん専門部会など多数を歴任。日本癌学会理事、日本病理学会理事、日本家族性腫瘍学会理事長、日本肝臓学会の評議員、がん哲学外来市民学会代表、日本結節性硬化症学会 理事長、ほか歴任。

肝がんおよび腎がんの研究で、日本癌学会奨励賞、日本実験動物学会賞、癌研究会学術賞、高松宮妃癌研究基金学術賞、「新渡戸・南原基金」第一回「新渡戸・南原賞」、東京医師会賞などを受賞。順天堂医院に2005年に「アスベスト・中皮腫外来」、2008年に「がん哲学外来」を開設。

<所属学会> 日本癌学会、日本病理学会、日本家族性腫瘍学会、日本肝臓学会、がん哲学外来市民学会、日本結節性硬化症学会

<講演要旨>

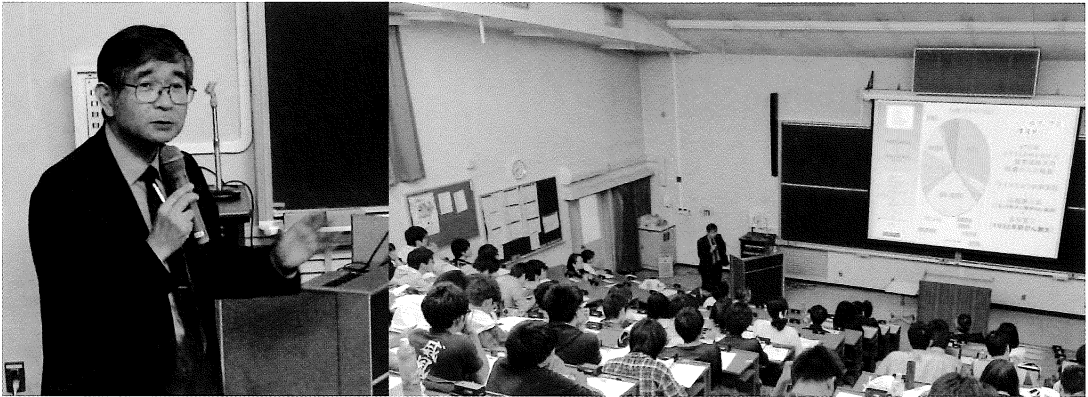
「人工がん創生100周年～境遇の変化と形成的刺激・がん哲学～」

思えば、2003年「吉田富三(1903-1973)生誕100周年・山極勝三郎(1863-1930)生誕140周年」を、全国で開催したのが、記憶に新しい。日本国は「化学発がんの創始国」であり、山極勝三郎と吉田富三が築いた「癌化の本流」がある。山極勝三郎&吉田富三の命題は、「今日の命題でもあり、将来の命題でもある」。これが「山極勝三郎&吉田富三」の現代的意義であろう。「病理学者の風貌と胆力」の見せ所である。「病理学」を極めることは、「森を見て木の皮まで見る」ことであり、マクロからミクロまでの手順を踏んだ「丁寧な大局観」を獲得する「厳粛な訓練」の場でもある。「潜在的な需要の発掘」と「問題の設定」を提示し、新しい事にも自分の知らない事にも謙虚で、常に前に向かって、時代の要請感のある「新鮮なインパクト」を与える「広々とした病理学の本流」を目指したいものである。

元をただせば、日本は化学発がんの「創始国」である。山極勝三郎はウサギの耳にコールドタールを「塗り」世界で初めて扁平上皮がんを作ること成功した(1915年)。山極勝三郎の命題は、「慢性反復性刺激によって細胞と組織は秩序の乱れ、復旧の乱れを起し、上皮は不規則となり、発育はついに勝手気ままになる」の作業仮説のもとに、「境遇の感化」をどう実験的につくっていくかであった。つまり、「外から刺激を与えて細胞の中の分子が反応し、その分子が核に刺激を与えて細胞が分裂する。がんは細胞分裂によって起こる」(形成的刺激)の実証であった。現在に置き換えて考えるに、これらのアスベスト・ナノ粒子暴露による中皮腫を、まさに「環境発がん」、すなわち、日常生活を営む環境中に含まれる因子に暴露されることに起因する発がん、としてしっかり認識し、未然に防ぎ、安全に安心して健康な生活をおくることができる社会の構築に寄与していくことが、偉大なる先人の教えに学ぶべき姿勢であろう。

アスベスト暴露から中皮腫発症までの潜伏期間は30年から40年といわれており、この間、慢性的なアスベストからの刺激による慢性炎症が持続され、その結果として中皮腫が発症するものと思われるが、そのメカニズムは不明のままであり、真に有効な治療法も開発されていない。

我々は、動物発がんモデルから発見したERC 遺伝子がヒト中皮腫関連遺伝子のホモログであったことからこれに対する測定系をIBLと共同開発しヒトでの中皮腫マーカーとしての検討を進めてきた。さらに、このN-ERC/Mesothelin分子によって発現誘導・抑制する遺伝子群を探索し新規治療ターゲットとしての開発を進めている。環境発がんとしての中皮腫に対する、検診体制の確立は急務であり、国民の健康障害に関する重要課題解決型研究として、「アスベスト・中皮腫」の克服に向けた総合戦略は「目下の急務」である。実験モデルから得られるエビデンスをベースに、診断薬の開発、治療薬ターゲットの開発に向けた統合的な研究を目指すものである。



<講演を終えて>

人工がん創生 100 周年記念～意気昂然として、本質を見極める大きなビジョン～

筆者は、奈良医学会（奈良県立医科大学に於いて）で、招待講演「人工がん創生 100 周年～境遇の感化・形成的
刺激・がん哲学～」の機会が与えられた。会場には、学生、医師・コメディカル、患者会の方が、多数参加されて
いた。奈良では、以前にも、「奈良大仏記念 がん哲学外来」、「聖徳太子記念 がん哲学外来」で、参上したことがある。
「スケールの大きい、悠々とした」歴史を肌で感ずる。（第 116 回「がん哲学学校」）