

講 演 報 告

第 137 回 奈 良 医 学 会 報 告

奈良医学会事務主任 國安弘基

第 137 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 29 年 6 月 13 日（火曜日）午後 5 時 30 分より基礎第一講義室にて開催された。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 4 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京都府立医科大学分子病態病理学教授である伊東恭子先生から「脳形成障害の発生病理—遺伝要因と環境要因に着目して—」の講演を拝聴した。伊東教授は自身の臨床医としての体験も交え最先端の研究を解りやすく講演され、集まった教員、大学院生、学部学生など 100 人を超える聴衆が深く魅了された。

第 137 回奈良医学会プログラム

| | |
|-------------|----------------------------------------------------------------|
| 【開催日時】 | 平成 29 年 6 月 13 日（火）17 時 00 分～19 時 10 分 |
| 【開催場所】 | 基礎第 1 講義室 |
| 【当番世話人】 | 病理診断学 教授 大林千穂 |
| 【プログラム】 | |
| 17:00～18:10 | 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、受賞者講演会 司会：福益孝行 研究推進課長 |
| 中島賞 | |
| 表彰状授与式 | |
| 学長挨拶 | 細井裕司 学長 |
| 受賞者記念撮影 | |
| 女性奨励賞 | |
| 表彰状授与式 | |
| 学長挨拶 | 細井裕司 学長 |
| 受賞者記念撮影 | |
| 受賞者講演会 | |
| 講演 1 | 脳神経システム医科学 講師 高橋弘雄 「健常脳と病態脳における神経回路の再編機構の解明」 |
| 講演 2 | 放射線科・IVR センター 助教 市橋成夫 「閉塞性動脈硬化症に対する ABI 診断と低侵襲 IVR 治療の確立」 |
| 講演 3 | 消化器・総合外科学教室 学内講師 赤堀宇広 「膵癌患者が有する治療脆弱性の包括的解明と改善を目的とした治療戦略の開発」 |
| 講演 4 | 県民健康増進支援センター 特任准教授 富岡公子 「地域在住高齢者の健康長寿を規定する要因」 |

18:10～19:10

奈良医学会招待講演

司会：細井裕司 学長

当番世話人挨拶

病理診断学 教 俊 大林千穂

招待講演

京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態病理学 伊東恭子 教授

「脳形成障害の発生病理—遺伝要因と環境要因に着目して—」

当番世話人

閉会の言葉

病理診断学 教授 大林千穂

受賞者講演会

講演会 1：健常脳と病態脳における神経回路の再編機構の解明

奈良県立医科大学 脳神経システム医科学 講師・高橋弘雄

この度は、大変栄誉ある賞を頂き誠にありがとうございます。私はマウスの嗅覚系をモデルにして、神経回路の再編機構を研究しています。匂いの情報処理を行う嗅球の介在ニューロンは生涯にわたって新生され、新生ニューロンが既存の神経回路に組み込まれるというユニークな特徴を持ち、近年、再生医療の観点からも注目を集めています。一方、嗅球介在ニューロンには多種類のサブタイプが存在しますが、個々のサブタイプが匂いの情報処理においてどのような役割を果たしているのかは、これまで殆ど分かっていませんでした。そこで私共は、嗅球介在ニューロンのサブタイプで発現する 5T4 遺伝子に注目し、その欠損マウスの解析を行いました。その結果、5T4 を発現する嗅球介在ニューロンのサブタイプが匂いの検出と識別に必須の役割を果たすことを明らかにしました。



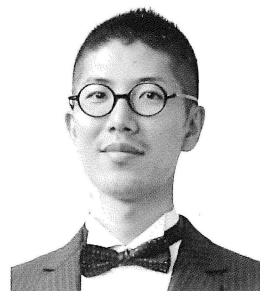
このような健常脳の研究に加えて、病態時に起こる神経回路の再編に着目した研究も、現在進めています。脳梗塞モデルマウスを用いて、梗塞発症直後に変動する遺伝子を RNA シークエンシング法により、網羅的に探索しました。興味深いことに、遺伝子リストの上位にある転写因子 Npas4 は、私が以前、健常時の嗅球介在ニューロンでシナプス形成を促進することを示したものでした。Npas4 欠損マウスで脳梗塞を生じさせると、通常のマウスより梗塞巣が拡大することから、Npas4 は脳梗塞時でのニューロンの生存や維持を促進することが示唆されました。以上の結果から、Npas4 は健常脳と病態脳の双方で神経回路の再編に関わっている可能性が考えられます。今後は、健常脳と病態脳で起こる神経回路の再編機構における相違点に注目して、研究を進めて行くつもりです。

最後に、本研究をご指導頂いた坪井昭夫教授と、ご協力頂いた多くの皆様には、この場をお借りして御礼申し上げます。特に、第一生理学の小川陽一先生と、医学科生の朝比奈諒君には、多大なご協力を頂いたことに感謝致します。

講演会 2：閉塞性動脈硬化症に対する ABI 診断と低侵襲 IVR 治療の確立

奈良県立医科大学 放射線科・IVR センター 助教・市橋成夫

高齢化社会の到来とともに、動脈硬化性疾患が増加している。その中で下肢動脈の閉塞である閉塞性動脈硬化症 (PAD) に対する治療の第一選択は外科的バイパス手術から低侵襲である IVR 治療へとパラダイムシフトが生じている。腸骨動脈複雑病変に対して、当院では長年にわたり IVR 治療を積極的に取り入れ、治療成功率や長期成績において IVR 治療がバイパス手術と遜色が無いことを他施設に先駆けて報告した。PAD の診断においては、四肢血圧を同時測定し、その比をみる ABI 検査が普及している。日本では四肢を同時に自動で測定するオシロメトリック法が標準であるが、欧米では一肢ずつの血圧をマニュアルで測定するドプラー法が標準である。我々は CT angiography (CTA) との対比評価を行い、優れたオシロメトリック法の診断



精度を明らかにした。また早期下肢動脈病変検出率向上のため、新たな脈波パラメータである %MAP と upstroke time (UT) の有用性も明らかにした。現在はステントの開存率向上を目指し、Tissue engineering technology に基づき、内腔側が内皮細胞に被覆されたバイオステントの開発を行っている。臍帯静脈から内皮細胞を分離培養し、ステント周囲に内皮細胞を注入、動脈循環を模したシステム内で conditioning を行うことで、内皮細胞のステントへの生着に成功している。血小板凝集試験では、バイオステント表面への血小板凝集はほぼ認めないことを明らかにした。今後も PAD の診断と IVR 治療の進歩に尽力していきたい。

講演会 3：膵癌患者が有する治療脆弱性の包括的解明と改善を目的とした治療戦略の開発

奈良県立医科大学 消化器・総合外科学教室 学内講師・赤堀宇広

膵癌は予後不良な癌腫の一つであり、外科的切除可能なものであっても、その予後は極めて不良である。そのため、化学療法、放射線療法を含めた集学的治療の開発が進められ、徐々に予後の改善が認められつつある。一方で、治療の高度化は侵襲の増加を意味し、その侵襲の増加に耐えられない患者を相当数生じている現状がある。

以前より、我々は膵癌予後向上を目指し、外科的切除を中心とした積極的な集学的治療を行ってきた。具体的には、2006 年から放射線科 IVR チームとの連携のもと、術後肝転移制御を目的とした 5FU 大量肝動注 + ゲムシタビン全身化学療法を導入し、さらに、2008 年からは放射線治療科と共同で、局所制御を目的に術前化学放射線療法に取り組んできた。その結果、集学的治療を完遂できた切除可能症例の全生存期間の中央値は、60 ヶ月を超え、良好な成績が得られたが、一方、完遂できない症例が約 35% 存在しており、その予後は極めて不良であった（全生存期間中央値 16 ヶ月）。従って、膵癌切除例全体の予後向上のためには、患者が有する治療脆弱性の新たな指標の解明とその対処法を確立し、新規治療の効果を最大限に引き出す必要がある。

これまでは、我々は、術前治療期間中における患者の骨格筋内脂肪化が、術後補助療法完遂率の低下と相関し、ひいては予後の増悪を来すことを明らかにしてきた。このような骨格筋脂肪化亢進と各種疾患の臨床経過との関連は近年注目されつつあるが、担癌患者における骨格筋異所性脂肪化の機序を含めた詳細な検討は、国内外において報告は少なく、独創性は高いものと考えている。今後、膵癌患者における骨格筋脂肪化の機序を含めた基礎的な検討に加え、骨格筋脂肪化の改善が、術後補助療法完遂率向上および予後の改善に寄与するかを検証していく予定である。



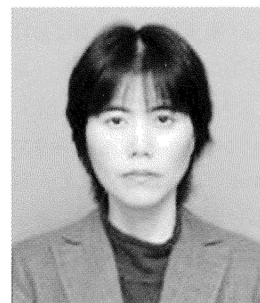
講演会 4：地域在住高齢者の健康長寿を規定する要因

奈良県立医科大学 県民健康増進支援センター 特任准教授・富岡公子

我が国は、世界でも類を見ない超高齢社会に突入しており、国民の健康長寿（介護を必要とせず、生活機能が自立した状態で長生きすること）が急務の課題となっています。受賞者が所属する県民健康増進支援センターは、本学の地域貢献の一環として新設されたセンターで、奈良県が抱える社会基盤の地域格差を踏まえ、科学的根拠に基づく健康づくり施策の立案を目指しております。

高齢者では加齢による身体的・精神的な機能の低下があり、病気予防よりも、生活機能の自立が重視されています。しかし、先行研究の多くは、死亡リスクや要介護状態をアウトカム指標にしており、健康長寿を規定する要因は十分検討されていませんでした。

受賞者は、地域在住高齢者の健康長寿を規定する要因として、①聴力障害、②趣味・生きがい、③社会参加、④主観的健康観に注目し研究を行って参りました。その結果、①自覚的難聴は、生活の質（quality of life, QOL）と



関連し、更には「社会的役割」といった高次な生活機能に悪影響を及ぼしていること、②趣味や生きがいの所有は、寿命だけでなく、歩行・食事・入浴などの身体的自立や、交通機関の利用・買物・食事の支度などの手段的自立にも影響を与えていること、③社会参加によって手段的自立や認知機能の低下を予防出来るが、その効果は性や参加する社会活動の種類によって異なること、④身体的、精神的、社会的な健康を包括した主観的健康観は3年後の手段的自立の低下を予測すること、を明らかにしました。受賞者の研究成果は、地域在住高齢者の難聴対策、趣味・生きがいづくり、社会参加の推進、主観的健康観への対策が健康長寿社会を実現する上で有効であることを提示しました。

今回の受賞は、ご指導頂いた車谷典男先生、細井裕司先生、共同研究者の先生方、研究にご協力頂いた皆様のお陰です。この場をお借りして厚くお礼申し上げますとともに、これを励みに、今後も研究に精進して参ります。

招待講演

脳形成障害の発生病理一遺伝要因と環境要因に着目して— 京都市立医科大学大学院医学研究科・分子病態病理学 伊東恭子 教授

京都市立医科大学大学院医学研究科分子病態病理学では、神経系の病理に興味をもつ方々を求めている。私たちは病理学教室として、医学部学生への基礎病理学の教育を担当するとともに、臨床と深い関連をもつ病理学の醍醐味を味わってもらうため、病理解剖症例の解析やCPC（臨床病理検討会）を日常的に実施している。経験した剖検症例の中で興味深い症例については論文として国際誌に報告するようつとめている。また、研究としては、脳神経系の発生に関わる病態（脳形成障害）を、ゲノムレベルから細胞、組織、さらに個体に至るまで、多彩な実験方法論を駆使して探究し、これまでに環境化学物質の脳形成への影響や細胞接着分子の脳形成における機能を明らかにし、国際誌に多数の論文を発表してきた。もとよりヒト脳の構造や機能は極めて複雑であり、設計図とも言うべきゲノムが解明された現在にあっても、その解明にはまだまだ時間を要する。私たちは、脳形成障害の基礎的研究を深めるとともに、その成果を臨床的に展開し、ヒトへ還元することを目指している。

我々は、脳分離障害、神経細胞移動異常、神経細胞増殖異常、水頭症などを含む胎児期に「脳形成異常」と診断された症例において病理学的解析ならびに遺伝子検索を行ってきた。さらに、これら症例の胎児脳から神経幹細胞を単離・培養し、分子細胞生物学的・神経発生学的解析法を取り入れた研究を展開することで脳形成異常の病因・病態の解明を目指している。ヒト由来神経幹細胞培養技術の応用はin vitro疾患モデルの作製の観点からも重要である。

人が日常的に曝露されている内分泌かく乱化学物質の一つであるビスフェノール A (Bisphenol A; BPA) に着目し、胎生期・授乳期における母体を介した低用量BPAへの曝露がマウス脳形成・発達・成熟過程に及ぼす影響を分子レベルから個体レベルに至るまで多角的な検討を進めてきた。低用量のBPAとして、20 μ g-500 μ g/kg/day (最大無毒性量 (NOAEL) の2500分-100分の1の濃度) を胎齢0日から母マウスに投与することで胎内曝露モデルを作製し、胎齢中期のマウス終脳において神経細胞移動が促進され、神経発生に関わる重要な遺伝子発現が変動すること、成マウスで大脳皮質神経細胞構築の異常、視床皮質路の形成異常、社会行動異常を引き起こすこと、さらに大脳皮質、海馬、視床を含む様々な脳領域で、モノアミン、ノルエピネフリン、GABA、グルタミン酸など神経伝達物質含有量に変化をきたすことなどを明らかにした。そのメカニズム解明の一助として、エピゲノムに注目した網羅的解析を行ったところ、胎生期BPA曝露により大脳皮質においてDNAメチル化の変動が惹起され、その結果として遺伝子発現変動が起こることが明らかになった。(HPより)

