

平成17年度十全医学会総会・学術集会報告

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4651

平成17年度 十全医学会総会・学術集会報告

平成16年度 十全医学会総会次第

日 時 平成16年9月30日(土)午後5時15分～午後6時15分
場 所 医学部記念館

- I・会 長 挨拶
- II・庶 務 報 告
平成16～17年度事業計画および報告
- III・編 集 報 告
- IV・会 計 報 告
 1. 平成16年度決算報告
 2. 平成17年度予算計画
- V・十全医学賞授賞式ならびに受賞講演

I. 会 長 挨拶

総会に先立ち、小泉晶一会長より去る8月26日にご逝去された渡邊洋宇先生に対し追悼の意を表し、さらに十全医学会での業績への感謝の念を述べられた。その後、議長となられ議事を進行された。

II. 庶 務 報 告

中沼安二(庶務理事)が平成16・17年度事業として、次の報告をした。

(1)十全医学会の会員数と名誉会員について

会員数は平成17年6月1日現在で、約2,141名(学外1,738名、学内403名)である。名誉会員は西田尚紀名誉教授、岡田晃名誉教授、山口成良名誉教授である。

(2)役員人事について

後頁の役員一覧表(席上配布、平成17年9月30日現在)に記載される通り(任期は平成17年1月1日から平成17年12月31日まで)。平成17年1月1日より、副会長に山本博研究科長、会計担当理事に太田哲生助教授、集会担当理事に谷内江昭宏教授、幹事に細正博教授が就任された。他の役員については継続である。新たに松田博史教授(埼玉医科大学)、手取屋岳夫教授(昭和大学)、安田秀喜教授(帝京大学)、内潟安子教授(東京女子医科大学)、梅博久教授(金沢医科大学)、竹村博文教授(岐阜大学)、木田厚瑞教授(日本医科大学)が学外から、本学医学科より清水徹教授(細菌感染症制御学)、濱田潤一郎教授(脳機能制御学)、鈴木信孝教授(補完代替医療学)、小林淳二教授(脂質研究講座)が評議員に就任された。

(3)会議開催について

平成16年度において、総会・学術集会は平成16年6月5日(土)(詳細は十全医学会雑誌113巻2号に掲載)、理事会は2回(平成16年2月16日と11月30日)、評議会は2回(平成16年3月17日と12月15日)に開催された。

(4)平成16年度事業計画について

基本的には、平成16年度と同じ。

(5)金沢大学十全医学賞

平成16年度(第一回)金沢大学十全医学賞は京哲先生(分子移植学)、研究課題”テロメアbiologyからみた発癌メカニズムの解明と癌治療法への応用”に決定。(113巻3・4合併号掲載済み)

以上が承認された。

III. 編 集 報 告

加藤聖編集担当理事(代理 中沼安二)が平成16年度における十全医学会雑誌の刊行について報告された。

IV. 会 計 報 告

井関尚一会計担当理事(代理 中沼安二)により平成16年度十全医学会決算、特別基金報告および備品充実引当金(後頁の別表資料)が説明され、承認された。引き続き平成17年度同予算(案)が提案され、了承された。

V. 金沢大学十全医学賞授賞式ならびに受賞講演

テーマ「革新脳科学COE・金沢大学十全医学会合同国内シンポジウム

第2回 脳細胞・発達・学習・記憶分子シンポジウム」に伴い、異分野交流講演として金沢大学十全医学賞受賞者である京哲講師による「テロメアbiologyからみた発癌メカニズムの解明と臨床応用—癌治療および脳科学への応用は可能か?—」の講演があった。

(文責：中沼安二)



革新脳科学COE・金沢大学十全医学会合同国内シンポジウム
第2回 脳細胞・発達・学習・記憶分子シンポジウムを終えて
COE拠点リーダー

東田 陽博

昨年夏の夏に21世紀COEプログラム「発達・学習・記憶と障害の革新脳科学の創成」が発足してちょうど実質1年が経過した。角間キャンパスにCOE研究室を設けたり、大学院生・若手研究者向けにテクニカルコースを開催したり、17年4月よりスタートした修士課程の講義にフロンティア科学研究機構に登録すれば聴講できるシステムをつくったり、色々の試みをしてきた。霧の中を進んできたような面もあり、このあたりで一度我々の研究の一年の歩みをまとめて発表する機会を持ちたいと思った。折しもCOE発足にも関わりメンバーの中心でもある狩野教授が大阪大学大学院への転任が決まり、COEとして大いに困ると思ったけれど幸い医学部非常勤講師、大学院客員教授としてCOEの事業を引き続き担当して頂けることになった。残念ではあるが、決まった以上快く送り出し、8年間の金沢での研究成果を総括される良い機会でもあった。そこでこの両方の意味を持たせた「第2回脳細胞・発達・学習・記憶分子シンポジウム」を企画した。9月30日、10月1日医学部記念館で、両日とも朝から夕方6時前後までびっしりと発表するプログラムとなった。しかもこのシンポジウムは十全医学会との共催で行われる初めての学術集会とし、若い研究者や大学院生の教育の場としても活用した。

第一日目は、山本博研究科長、小泉順一病院長の挨拶の後、まず第1部「脳研究の多角的アプローチ」として、PET、認識、昆虫脳の話があり、中西義信教授から発達にともない不必要となった神経細胞の食食除去について講演があった。

第2部は、「狩野教授最終記念講演シンポジウム」として東京医科歯科大の岡部繁男、北海道大学の渡辺雅彦両教授からグルタミン酸受容体の話を伺った。小脳プルキンエ細胞樹状突起部スパイン中のグルタミン酸受容体とシナプスの分子数を算出できたこと、シナプス支配の上下の位置差がグルタミン酸 δ 2サブユニットに由来していることなどが紹介された。狩野教授は小脳長期抑圧に代謝型グルタミン酸受容体が関与していることを生理学的研究の中から世界で初めて発見したことの紹介から始まって、代謝型受容体が脳発達や逆行性シナプス制御に関与していることを金沢時代の8年を含めて20年間の研究の成果を自省を込めて発表されたが、改めて素晴らしい業績に皆感心するばかりであった。

引き続き十全医学会総会が開かれ、第1回十全医学会賞を贈られた産婦人科の京講師が染色体末端のテロメア数による細胞不死化とがん化について講演され、神経細胞の不可逆的分化との関連についても言及された。

第二日目は第4部「神経発生・形態形成の制御機構」として、線虫新規タンパク、ラス足場タンパク、頭部形成、糖鎖と記憶(浅野教授)、ショウジョウバエの神経形成遺伝子(小泉講師)など、いずれも新しいゲノムワイドなスクリーニングを行いながら、新規遺伝子を見出すという共通のテクニックでの成果が発表された。

第5部は、「人を対象とした脳研究～発達・学習・障害」として、東田がオキシトシンと自閉症の関係や超重症心身障害児の光トポグラフィーによる脳機能測定、小島教授によるその測定の持つ問題点の指摘の後、動き出したばかりの棟居講師によるアスペルガー症の情動検査の予備的データが出された。



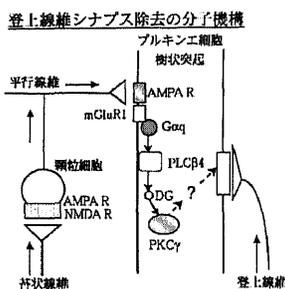
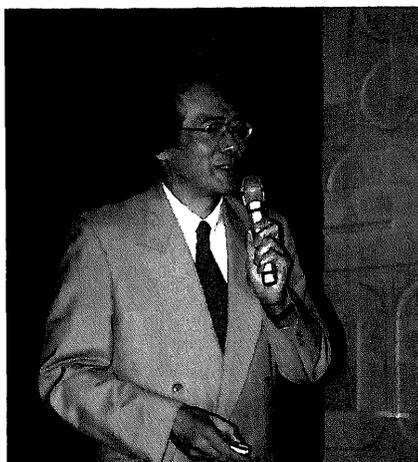
第6部は「神経障害のメカニズムとその治療」としてドーパミン遊離を指標にした薬物依存ネズミの解析結果、小川教授がパーキンソン病を小胞体ストレスの神経細胞死から理解すること、平井助教授による種々のウイルスベクターによる遺伝子導入の評価、などが発表され、第7部として細見教授より「脳研究における倫理問題」解決に向けて走り出した取り組みを紹介された。

以上、内容・討論とも活発で充実した2日間であった。COEおよびフロンティア科学研究機構発足後満1年の歩みをお互いに知ることができ、問題点もあるにせよ、2、3年目に向けて力強く前進できることを確認した有意義なシンポジウムであった。

代謝型グルタミン酸受容体のシナプス機能修飾および
生後発達における役割

金沢大学大学院医学系研究科 シナプス発達・機能学分野
教授 狩野 方伸

グルタミン酸は中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質であり、その受容体は以下の2種類に大別される。すなわち、陽イオンチャネルを内含し速いシナプス伝達を担うイオンチャネル型受容体と、分子の中に陽イオンチャネルを含まず、3量体G蛋白質と共役して細胞内情報伝達を担う代謝型受容体である。代謝型グルタミン酸受容体(metabotropic glutamate receptor; mGluR)には、mGluR1-8の8種類が同定されている。このうち、mGluR1とmGluR5はgroup I mGluRに分類され、Gq型のG蛋白質と共役してphospholipase C β を活性化し、イノシトール3リン酸(IP $_3$)とジアシルグリセロール(DG)を産生する。IP $_3$ は細胞内ストアからのカルシウム動員を引き起こし、DGはプロテインキナーゼCを活性化して様々な細胞機能に関与すると考えられる。小脳のプルキンエ細胞はmGluR1をきわめて豊富に発現しているが、他のタイプのmGluRはほとんど発現しておらず、mGluR1の中脳神経細胞における機能を研究するのに最適な実験系とすることができる。私たちのこれまでの研究から、プルキンエ細胞のmGluR1が、(1) 生後発達期の小脳における過剰なシナプス結合の除去、(2) 内因性カンナビノイド(マリファナ類似物質)による逆行性シナプス伝達調節、(3) 小脳の興奮性シナプスの長期抑圧、というシナプスの機能発達、伝達調節および可塑性に重要な役割を担うことが明らか



になった。本シンポジウムでは、上記のうち特に(1)と(2)について紹介する。

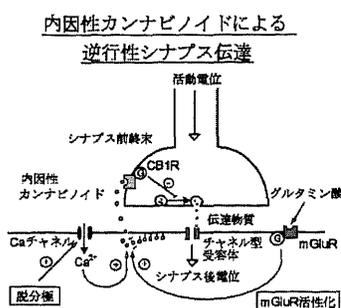
(1) 生後発達期の小脳における過剰なシナプス結合の除去

小脳プルキンエ細胞は2種類のグルタミン酸作動性の興奮性入力

(登上線維と平行線維)を受ける。成熟動物では小脳プルキンエ細胞はただ1本の登上線維によって支配されているが、発達初期には3~5本の登上線維の支配を受けている。発達につれて過剰な登上線維が「除去」され、残存すべき1本の登上線維が「強化」されて、マウスでは生後約20日で成熟型の1対1の結合が完成する。これは、発達期の脳におけるシナプスの機能発達の最も単純なモデルとしてよく知られている。私たちは、プルキンエ細胞に強く発現する mGluR1 とその下流の一連のシグナル伝達機能分子 (Gαq, PLCβ4, PKCγ) のノックアウトマウスを調べ、mGluR1 → Gαq → PLCβ4 → PKCγ のカスケードが登上線維シナプス除去に必須であることを明らかにした。また、mGluR1 に依存する除去過程は、生後15から16日という臨界期に起こることを発見した。この時期に、苔状線維→顆粒細胞シナプスの NMDA 型グルタミン酸受容体を介し、平行線維を通じてプルキンエ細胞に至る興奮性入力が mGluR1 を活性化することが、過剰な登上線維シナプス除去に必須であることを明らかにした(上図参照)。

(2) 内因性カンナビノイド (マリファナ類似物質) による逆行性シナプス伝達調節

私たちは、小脳プルキンエ細胞において、mGluR1 活性化または脱分極による細胞内カルシウム上昇によって内因性カンナビノイドが産生



され、逆行性にシナプス前終末のカンナビノイド受容体に作用して伝達物質放出を抑制することを明らかにした。また、平行線維の高頻度刺激(100 Hz, 10 発)によって、mGluR1 活性化と脱分極による局所のカルシウム上昇が起こり、これらが相乗的に作用して内因性カンナビノイド産生が起こることを明らかにした(下図参照)。同様の現象は海馬で起こることが私たちによって示されており、また、脳の他の部位においても、同様の現象が世界中の研究室から続々と発表され、今や、カンナビノイド系は中枢シナプス伝達の主要なモデュレーターとして、広く認知されるようになった。

テロメア biology からみた発癌メカニズムの解明と 癌治療法への応用

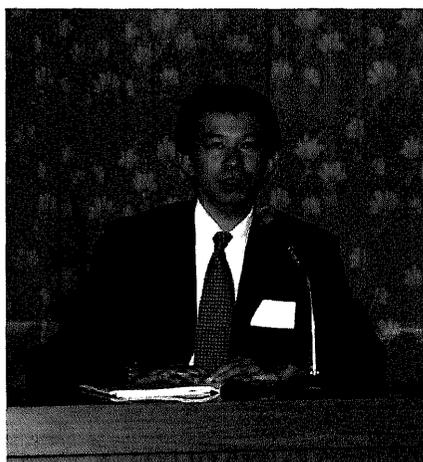
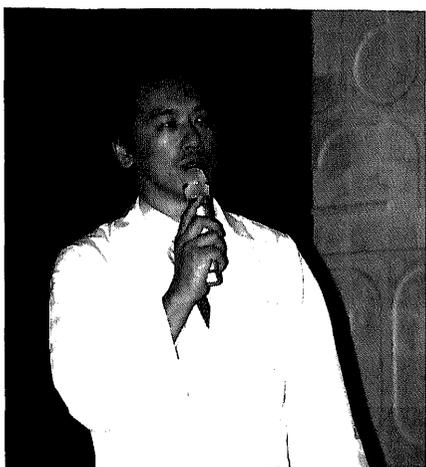
金沢大学大学院医学系研究科
がん医科学専攻分子移植学(産婦人科)
講師 京 哲

染色体DNAの末端構造であるテロメアは細胞分裂毎に少しずつ短縮し、限界までに短縮するとDNA-damage signalを介し細胞周期が止まる。この状態はsenescenceと呼ばれ、細胞老化を反映している。一方、テロメアを伸長させる酵素としてテロメラーゼが知られている。テロメラーゼは正常細胞には発現していないが、ほとんどすべての癌組織で活性化されており、その活性化はテロメアの維持を通じて細胞に不死化能を付与する。テロメラーゼノ活性化は多段階発癌における重要なステップであると考えられる。

テロメラーゼ活性化の分子機構が明らかになれば発癌メカニズムの一端が解明される。そこで我々はテロメラーゼ活性化の分子機構を明らかにすべく、テロメラーゼの触媒サブユニットであるhTERTのプロモーターのクローニングに世界で初めて成功した。さらに転写活性化に必須のcore promoterを同定し、同部に作用する重要な転写因子を相次いで明らかにしつつある。

また我々はhTERTプロモーターを利用した癌の遺伝子治療ウイルスの開発を行った。我々がクローニングしたhTERTプロモーターはこれまでに報告されている組織特異的プロモーターに比べて飛躍的に高い癌特異性を示す。このhTERTプロモーターをEIA遺伝子上流に組み込み、増殖型のアデノウイルスTRAD(Telomerase-specific Replicative-competent Adenovirus)を作製した。TRADは癌細胞においてのみ高度の選択性を持って複製増殖し、細胞を溶解することを確認しており、新たな癌の遺伝子治療として期待される。TRADは癌細胞のみにおいて特異的に複製増殖することからTRADにマーカーを組み込んで微小癌組織を早期診断する試みも行っている。

さらに我々はhTERT遺伝子を正常細胞に導入し、細胞を不死化に導くプロジェクトを立ち上げた。特にこれまでin vitroでの培養が不可能であった子宮内膜細胞の培養に成功した。この細胞はステロイドホルモン反応性や3次元培養での腺腔構造の形成など正常子宮内膜特有の性格を強く保持し、250世代以上にわたって増殖を続けている不死化細胞であり、世界で初めての内膜培養細胞である。この細胞を用いてこれまで不可能であった着床メカニズムの解明および着床モデルの作成をも試みつつある。またこの細胞には染色体異常がないため、発癌実験に極めて有用である。実際、内膜癌化に関わるいくつかの候補



癌抑制遺伝子をノックダウンあるいは候補癌遺伝子を過剰発現することで、癌化形質を持つ細胞を作ること成功した。これにより内膜癌化に必要な genetic factor を明らかにしたい。

さらに興味あることに内膜不死化細胞を間葉系細胞の培養条件で培養したところ、様々な間葉系細胞への分化が確認され、特に心筋細胞培養条件での培養で自発的に拍動する細胞に分化させることに成功した。このことは子宮内膜が骨髄由来の幹細胞に由来する可能性を示すとともに、心筋の再生医療への応用の可能性も示唆するものである。本講演では神経系細胞の再生への応用の可能性についても触れたい。

レンチウイルスベクターを用いた 小脳プルキンエ細胞への遺伝子導入

金沢大学学際科学実験センター
革新脳科学プロジェクト研究領域
助教授 平井 宏 和

小脳には5種類の神経細胞が存在する(図1)。この中で最も重要な働きをしているのがプルキンエ細胞である。一つのプルキンエ細胞は10万個以上のシナプスを持ち、そこからの入力情報を統合して小脳核の神経細胞へ出力する。プルキンエ細胞は小脳皮質の唯一の出力神経細胞であるため、プルキンエ細胞からの出力が最終的に小脳による協調運動や運動学習をコントロールしているといえる。プルキンエ細胞にはさまざまな遺伝子が発現しており、細胞内の信号伝達やシナプス可塑性、細胞の発育などさまざまな生理的および病理的活動に関与していると考えられるが、その詳細の解明ははじまったばかりである。

機能が不明、あるいはよくわかっていない遺伝子の機能を調べる方法として、遺伝子改変動物の作出が行われている。しかし遺伝子改変動物の作出には多大な費用、時間、労力と飼育スペースが必要となる。また、詳細に遺伝子の機能を調べるには、単純な欠損や過剰発現では不十分である。この点を補う手段として、神経細胞への遺伝子導入がある。siRNAを用いれば遺伝子のノックダウンができ、また、種々の変異を導入した遺伝子を発現させ、その効果を極めて短期間で効率的に調べることができる。このように発生工学を用いた遺伝子改変動物作出と In vitro の実験を結ぶ技術として、神経細胞への遺伝子発現法は非常に有用な研究手法であり、世界中で用いられている。ところが、小脳プルキンエ細胞への遺伝子導入は極めて困難であり、

これまで効率的な遺伝子導入の成功例はわずかし報告されていない。

これまでに我々は、ヒト免疫不全ウイルス由来のレンチウイルスベクターを用いて、プルキンエ細胞特異的なL7プロモーター制御化に、小脳プルキンエ細胞に限局して遺伝子発現させる方法を報告した。しかし、L7プロモーターは全長3kbと長いいため、パッケージング効率の関係でごく小さな遺伝子しか発現させることができない。このようなことから、コンパクトな非特異的プロモーターを用いてプルキンエ細胞にできるだけ選択的に遺伝子導入する方法を検討した。

具体的には、ウイルス作製時の条件を検討し、プルキンエ細胞へのウイルスの親和性に影響を与える因子を調べた。従来の条件でGFPを発現するウイルスベクターを作製した場合、全GFP陽性細胞の50%以上がプルキンエ細胞であった。しかしウイルス作製条件を変化させたウイルスベクターを用いた場合、GFP陽性プルキンエ細胞は15%程度まで減少し、80%近くがグリア細胞であった。また作製条件を工夫することでプルキンエ細胞の割合を60%程度にまで引き上げることができた。

このようにVSVGをエンベロープとして使用しても、ウイルスのプルキンエ細胞への親和性は作製条件によって大きく影響を受けることがわかった。現在、その他の条件についても検討中であり、最終的にはプルキンエ細胞への発現効率を90%程度にまで上昇させる手法を開発することを目指している。

最後に、最近作出した脊髄小脳変性症モデルマウスのデータも合わせて報告する。

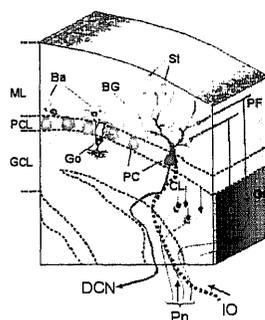


図1 小脳の細胞と神経回路
Ba, Basket cell; BG, Bergmann glia; CL, Climbing fiber; DCN, Deep cerebellar nuclei; GCL, Granule cell layer; GCL, Granule cell layer; Go, Golgi cell; IO, Inferior olivary nuclei; MF, Mossy fiber; ML, Molecular layer; PC, Purkinje cell; PCL, Purkinje cell layer; PF, Parallel fiber; Pn, Pontine nuclei; SI, Stellate cell.

NIRSによる脳高次機能測定を試み

金沢大学大学院社会環境科学研究科

助教授 小島 治 幸

ヒトの「人」たる所以は意識や認識といった心的機能もつことにこそあるのだろう。様々な心的・認知的営み、すなわち脳高次機能は、主に大脳皮質の神経活動の産物としてもたらされる機能である。

我々の研究室では脳高次機能（認知活動）を行動的・生理的指標によって測定することを目指している。今回のシンポジウムでは、様々な視覚認知関連課題に対応して変化する脳血流を近赤外分光測定装置（Near Infrared Spectroscopy）によって測定する試みを紹介する。

脳血流測定

脳血流は日立メディコ製ETG-4000を用いて測定した。本測定では脳波測定において用いられている10-20法に準じて血流測定プローブを設置した。図1は左右側頭部に各12ch(3x3)計24chと後頭葉22ch(3x5)の測定プローブを設置した例である。

測定1：視覚点滅刺激に対する後頭部反応

被験者はPC画面中央を凝視し、視野の上下左右（4分割視野）に提示される10Hzの放射状チェッカーパターンを視察した（図2は左右2分割刺激の例）。典型的な被験者の脳血流量を図3に示す。刺激された視野に対応する半球において酸化ヘモグロビン量の上昇をもたらしている。

測定2：形状弁別課題時の後側頭部反応

被験者はまず、PC画面に提示される「標準刺激」を覚える。そして続いて呈示される「比較刺激」が標準刺激と同じか違う



かを次々に判断することが求められた（図4上）。形態弁別に下部側頭葉が深く関わっていることが知られており、本測定では課題遂行中に、対応する後側頭下部の脳血流量を測定した。弁別課題遂行中の酸化ヘモグロビン濃度は安静時に比べて有意に上昇した。

測定3：描写時における運動野対応部位反応

参加者には作業机の前に楽な姿勢で椅子に腰掛け、与えられた星型図形を鉛筆でできるだけ早く正確になぞるように求めた。左右の手による描写を個別に行う間、対応する半球の運動野付近（側頭部）において酸化ヘモグロビンの濃度の高まりが観察された。

今回用いた「高次脳機能課題」でも1および3は、左右半球の責任部位が明確な課題であり、責任部位に対応した脳血流反応差が比較的明確に見られることを多くの研究事例が述べている。我々もその点を観察することができた。しかし、測定時のノイズや信号変化の個人差はこのほか大きい場合が少なくなく、限られた時間内に信頼できるデータを安定的に取得し、そこから有用な情報をシステムティックに得るためには、未だ多くの問題点を解決する必要がある。

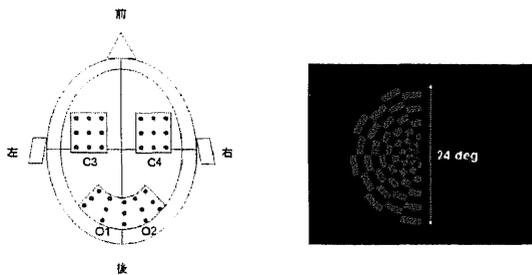


図1. NIRS測定でのプローブ配列 図2. 測定1での刺激例

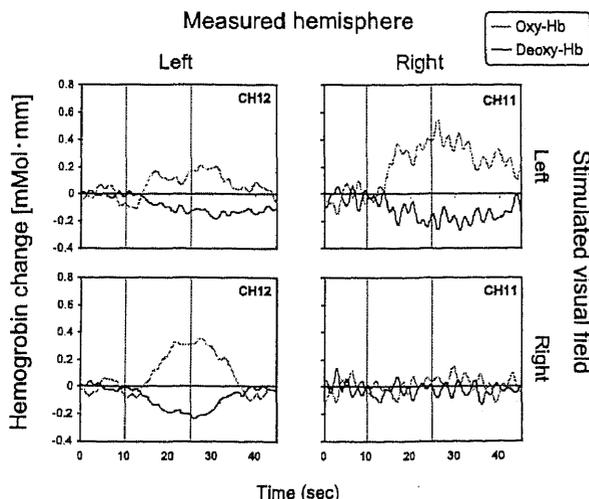


図3. 点滅刺激の呈示視野と左右後頭部での脳血流量

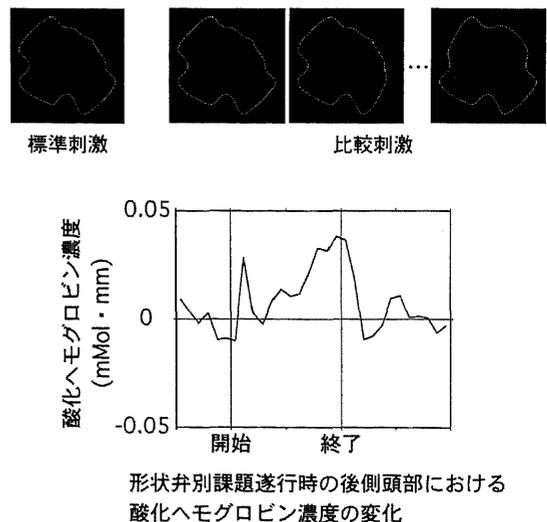


図4. 形状弁別課題時の脳血流量