

第1回
次世代シグナル伝達医学グローバル COE
研究討論会

抄 録 集

主催：神戸大学グローバル COE プログラム

「次世代シグナル伝達医学の教育研究国際拠点」
-基礎・臨床医学実質融合による Clinician-Scientist の育成-

第1回次世代シグナル伝達医学グローバル COE 研究討論会

日時:平成21年7月6日(月)~7日(火)

場所:淡路夢舞台国際会議場 レセプションホール B(2F)

1日目 (7/6) (WG グループ発表・質疑応答 60分、座長:WG チームリーダー)

13:30-13:40	開会の挨拶 東 健 拠点リーダー
13:40~	感染症とがん WG による発表 座長:森 康子(臨床ウイルス学 教授)
13:40-13:50	「ヘリコバクター属感染症と発癌機構」 東 健(消化器内科学 教授)
13:50-13:55	質疑応答
13:55-14:05	「転写メディエーターによる白血病細胞の分化と増殖の調節」 伊藤 光宏(保健学研究科病態解析学領域 教授)
14:05-14:10	質疑応答
14:10-14:20	「H5N1 インフルエンザウイルス感染に対する自然免疫のシグナル伝達」 牧野 晶子(人獣共通感染症学 GCOE 研究員・リサーチアソシエイト)
14:20-14:25	質疑応答
14:25-14:35	「ヒトヘルペスウイルス 6 感染と宿主応答」 森 康子(臨床ウイルス学 教授)
14:35-14:40	質疑応答
14:40~	代謝疾患と神経・筋疾患 WG による発表 座長:平田 健一(循環器内科学 教授)
14:40-14:48	WG 研究プロジェクトと今後の展望について 平田 健一(循環器内科学 教授)
14:48-14:52	質疑応答
14:52-15:00	「シナプス伝達調節における脂質代謝の役割」 「色素性幹皮症(XP)における神経症状発症メカニズムの究明」 匂坂 敏朗(膜動態学 教授)
15:00-15:04	質疑応答
15:04-15:12	「開口分泌における Rim2 の役割」 清野 進(糖尿病・内分泌・代謝内科学、細胞分子医学 教授)
15:12-15:16	質疑応答
15:16-15:24	「筋と骨ミネラル代謝の相互関連:FOPからのアプローチ」 梶 博史(糖尿病・内分泌・代謝内科学 特命助教)
15:24-15:28	質疑応答
15:28-15:36	「キナーゼ阻害薬を用いたジストロフィン遺伝子のエクソスキッピング誘導」 松尾 雅文(小児科学 教授)
15:36-15:40	質疑応答
15:40-16:00	コーヒープレイク
特別講演 座長:清野 進(拠点サブリーダー)	
16:00-16:50	「細胞間シグナル CD47-SIRP 系の機能と病態」 的崎 尚(群馬大学 生体調節研究所 バイオシグナル分野 教授)
16:50-17:00	質疑応答
特別講演 座長:南 康博(拠点サブリーダー)	
17:00-17:50	「核内受容体による epigenetic 制御の分子機構」 加藤 茂明(東京大学 分子細胞生物学研究所 核内情報研究分野 教授)
17:50-18:00	質疑応答

18:30-	懇親会 (@ ホワイエ)
19:00-20:30	ポスター発表(自由討論形式) 演題は次頁、(演題番号偶数-19:00~19:45、奇数-19:45~20:30)

2日目 (7/7) (WG グループ発表・質疑応答 60分、座長:WG チームリーダー)

9:00~	感染症と代謝疾患 WG による発表 座長:堀田 博(微生物学 教授)
9:00-9:20	「Overview」 「糖・脂質代謝に及ぼす C 型肝炎ウイルス感染の影響」 堀田 博(微生物学 教授)
9:20-9:37	「肝糖新生制御における転写因子 KLF15 の役割」(Overview 含む) 小川 涉(糖尿病・代謝・内分泌内科学 准教授)
9:37-9:45	「いわゆる自己免疫疾患の新しい発症理論・自己臨界点説」 積山 賢(保健学研究科 膠原病学分野 助教)
9:45-9:53	「細胞接着分子 AMICA はインテグリン LFA-1 の活性化を介してトランスマイグレーションを増強する」 今井 俊夫(微生物学 客員教授)
9:53-10:00	質疑応答
10:00~	がんと神経・筋疾患 WG による発表 座長:南 博信(腫瘍内科学 特命教授)
10:00-10:05	「全体の研究計画について」 南博信(腫瘍内科学 特命教授)
10:05-10:14	「キナーゼ阻害薬の個別化治療にむけた前臨床試験」 向原 徹(腫瘍内科学 特命准教授)、南博信(腫瘍内科学 特命教授)
10:14-10:16	質疑応答
10:16-10:25	「紫外線による STAT3 の活性化とその発現への関与」 錦織 千佳子(皮膚科学 教授)
10:25-10:27	質疑応答
10:27-10:36	「ゲノム損傷に対する細胞応答を制御するシグナル伝達経路」 菅澤 薫(バイオシグナル研究センター 教授)
10:36-10:38	質疑応答
10:38-10:47	「Wnt5a/Ror2 シグナルによる細胞移動・極性制御の破綻とがんの浸潤」 南 康博(細胞生理学 教授)
10:47-10:49	質疑応答
10:49-10:58	「神経可塑性におけるコンドロイチン硫酸の機能解析」 宮田 真路(薬物動態学 GCOE 研究員)、北川 裕之(同 客員教授)
10:58-11:00	質疑応答
11:00-11:10	コーヒーブレイク
11:10~	総合診断センターWG による発表 座長:伊藤 智雄(病理診断学 教授)
11:10-11:20	「Overview」 「総合診断センターの戦略」 伊藤 智雄(病理診断学 教授)
11:20-11:35	「320 列面検出器型 CT を用いた機能イメージング法の開発」 大野 良治(放射線医学 特命准教授)、杉村 和朗(同 教授)
11:35-11:50	「臨床メタボロミクスの確立 ~消化器がんを中心に~」 吉田 優(脂質生化学・消化器内科学 特命准教授)
11:50-12:00	質疑応答
12:00-	閉会の挨拶 東 健 拠点リーダー

「ヒトヘルペスウイルス 6 感染と宿主応答」

臨床ウイルス学分野

森 康子

ヒトヘルペスウイルス(HHV-6)は乳幼児期に発症する突発性発疹の原因ウイルスである。HHV-6は、乳幼児期に初感染した後、マクロファージなどに潜伏し、宿主の免疫能が低下した場合に再発し、病気を引き起こす。近年、骨髄移植や臓器移植後に HHV-6 が再発し、重篤な後遺症を残す脳炎、脳症を来した症例が報告されている。また、薬剤過敏症候群や自己免疫疾患との関連性も示唆されている。HHV-6 は、病原性、細胞向性、塩基配列の違いによりふたつのバリエント HHV-6A と HHV-6B に分けられている。近年、我々は、HHV-6A および HHV-6B の宿主レセプターが異なることを報告し、HHV-6A の宿主レセプターである CD46 に結合するウイルス側リガンド、gH/gL/gQ1/gQ2 複合体を発見した。しかし、HHV-6B のレセプターに関しては未だ同定されていない。成人のほぼ 100%が HHV-6B の抗体を有していることから、HHV-6B のレセプターを同定することは、HHV-6B の細胞向性引いては病原性発現機構を解明するうえでも非常に興味深いと考えられる。そこで、我々は HHV-6B に結合する宿主レセプターを同定し、HHV-6 感染によって引き起こされる宿主応答を詳細に解析したいと考えている。

また、同じヘルペスウイルスに属する水痘帯状疱疹(VZV)は、初感染時水痘を引き起こし、神経節に潜伏感染するが、再活性化した場合は帯状疱疹として発症する。ヘルペスウイルスの再活性化には、宿主の細胞性免疫応答が関与していると考えられているがその詳細は不明である。我々は、宿主の VZV に対する細胞性免疫応答を解析することで、その機構の解明に繋がりたいと考えている。

「ヘリコバクター属感染症と発癌機構」

消化器内科学分野 東 健

今回我々は、*H. pylori* 感染における胃発癌メカニズムについては検討した。*H. pylori* が胃粘膜上皮細胞に接着すると、4型分泌機構を介して CagA が *H. pylori* から胃粘膜上皮細胞内へと注入されることが認められ、上皮細胞内に注入された CagA は上皮内でチロシンリン酸化を受け、SHP-2 と結合することが認められた。したがって、CagA を持つ *H. pylori* の感染は、ヒト上皮細胞のシグナル伝達系を刺激し、胃発癌に関与することが考えられた。また、*cagA* トランスジェニックマウスを製作したところ、生後 12 週に胃・小腸粘膜に過形成が生じ、生後 72 週には 8.3% に胃・小腸に過形成ポリープ、1.8% に胃・小腸癌が発症することが認められた。しかも、このトランスジェニックマウスでは粘膜に炎症が認められず、CagA の作用だけで発癌することが示された。一方、*H. heilmannii* 感染は胃 MALT リンパ腫に関連することが認められており、今回、*H. heilmannii* の病態解析を、C57B6 マウスを用いた感染実験で行ったところ、感染 4 週後から胃にリンパ濾胞が形成され、徐々にサイズの増大、数の増加が認められた。リンパ濾胞を形成する細胞の多くは B220 陽性であり、B 細胞であることを認めた。また CD4 で染色される細胞も濾胞内外に認められ、実効細胞として CD4 陽性ヘルパー T 細胞が濾胞内に存在することが類推された。*H. heilmannii* 感染胃粘膜内のサイトカインを検討したところ *H. heilmannii* 感染により Th1 型サイトカインである IFN- γ および Th2 型サイトカインである IL4 が、有意に増加しており、感染後時間経過とともにその程度は増強していた。また、マウス血清中の *H. heilmannii* 特異的 IgG サブクラスは、感染 2 か月以降 IgG2b が上昇しており、感染 3 か月以降 IgG1 も優位に上昇していた。以上より *H. heilmannii* 感染による MALT リンパ腫発症に Th1 と Th2 の両者の免疫反応の活性が関与していることが示された。このリンパ濾胞形成において、*H. heilmannii* 感染胃粘膜内 CXCL13 および VCAM1 が非感染マウスにくらべ優位に上昇していた。したがって、これらリンパ球ホーミングに関するケモカインが、リンパ腫発症に関与している可能性が示唆された。

「転写メディエーターによる白血病細胞の分化と増殖の調節」

保健学研究科病態解析学領域 伊藤光宏

私達が見出した、RNA ポリメラーゼ II ホロ酵素複合体の構成成分であり約 25 個のサブユニットから成るメディエーターは、内外のシグナルを最終的に統合する細胞内シグナル伝達の終点である。ヘルペスウイルス属の酸性アクチベーターVP16 や IE62 はサブユニットのうち MED17 や MED25 に結合し、アデノウイルス癌関連蛋白 E1A は MED23 に結合してシグナルを統合する。一方、核内受容体や GATA ファミリーに結合する特異的コアクチベーターである MED1 が細胞の増殖・分化に重要な関与を示す知見がこれまでに集積しつつある。本研究では、特に MED1 サブユニットに焦点をあて、メディエーターがいかに白血病細胞の特性を担うかを検討した。MED1 欠損マウスと MED1 の核内受容体結合部位を破壊した変異マウスを作成したところ、前者マウスは致死的であったが後者は生存した。核内受容体機能は両者ともに顕著に抑制されており、MED1 が核内受容体の下流に位置することが示されたが、MED1 との結合を介さない経路が存在した。白血病の分化モデルとして急性前骨髄性白血病細胞 HL60 を用いて検討したところ、MED1 が RAR 依存性の顆粒球分化と VDR 依存性の単球分化に重要な関与をしていた。さらに赤白血病細胞 K562 で MED1 が GATA-1 を介する赤芽球分化にも必要であったが、核内受容体におけるのと同様、MED1 と GATA1 の結合に非依存性の機序が存在した。また、K562 で MED1 発現を抑制すると細胞周期が顕著に遅延し細胞増殖が抑制され、MED1 が白血病細胞増殖にも関与することが示された。さて、正常および癌組織で微小環境を構成するニッチの重要性が指摘されている。MED1 のニッチにおける役割の一端を造血ニッチの培養モデルを用いて検討したところ、MED1 欠損支持細胞の造血幹/前駆細胞支持能が著減していた。ニッチにおいて基本的転写因子が重要な役割を担うことを示唆する最初の知見である。以上のように、メディエーターは正常または癌細胞の増殖・分化やその微小環境の維持を担うことが明らかになりつつある。

「H5N1 インフルエンザウイルス感染に対する自然免疫のシグナル伝達」

人獣共通感染症学分野 牧野 晶子、新矢 恭子
東京大学 医科学研究所 河岡 義裕

H5N1 鳥インフルエンザウイルスは致死率 60%を超える人獣共通の感染症である。ヒト-ヒト間で効率の良い伝播はおこらないが、ヒト体内で増殖を繰り返すうちにその性質を獲得し世界的大流行を起こす可能性が考えられ、本ウイルスに対抗する生体の防御機構を研究することは重要である。

インフルエンザウイルス感染に対する自然免疫応答は、H5N1 ウイルスやスペイン風邪では重症化に過剰応答が関与する一方、あらかじめ TNF- α や細菌感染などにより刺激した場合にはウイルス増殖を抑制することが報告されている。そこで私たちは自然免疫の前刺激による H5N1 ウイルス感染への防御機構とそのシグナル伝達を明らかにすることを目的とした。

リポ多糖 (LPS) で前刺激をおこなったマウスは H5N1 ウイルス感染に対して生存率が上がり、特異的リガンドを用いた検討によりこの現象には TLR4 を介したシグナル伝達に関与することが示唆された。TLR4 を介した刺激によるシグナル伝達の下流にはふたつの経路 MyD88、TRIF が存在する。これらの経路に働く分子をノックアウトしたマウスの初代培養細胞を用いた評価により、LPS 前刺激による H5N1 ウイルス増殖抑制効果には TRIF 経路が関与していることが示唆された。

本研究では、あらかじめ自然免疫が刺激された状態において、個体が H5N1 ウイルス増殖に抑制的であること、またこの防御機構に関与するシグナル伝達経路を明らかにした。これらの経路を適度に刺激する物質がウイルスの予防薬として働く可能性が考えられ、抗 H5N1 ウイルス戦略の魅力的なターゲットとなりうる。LPS 前刺激後に H5N1 ウイルスを接種したマウスのマイクロアレイの結果を含めた今後の展望については、ポスターセッションにて発表する。

「シナプス伝達調節における脂質代謝の役割」

「色素性乾皮症 (XP) における神経症状発症メカニズムの究明」

膜動態学分野 匂坂 敏朗

私どもは「シナプス伝達調節における脂質代謝の役割」と「色素性乾皮症 (XP) における神経症状発症メカニズムの究明」の2つの課題について以下のように研究を行っている。

【シナプス伝達調節における脂質代謝の役割】神経細胞が次の神経細胞に情報を伝えるシナプス伝達の主たる過程は、神経伝達物質の放出により行われている。シナプス小胞は、膜融合装置 SNARE 系のタンパク質によりシナプス前膜と融合し、神経伝達物質を放出する。SNARE 系タンパク質の作用機構は、活性制御タンパク質を中心に明らかになってきている一方、膜を構成する脂質のシナプス小胞の融合における役割や、脂質と SNARE 系タンパク質の機能関係については不明のままである。私どもは、脂質生合成、脂質代謝、脂質ドメイン形成によりシナプス小胞の融合が制御される可能性を示唆する以下のような結果を得ている。1) 神経細胞に形成された脂肪滴に、シナプス小胞の v-SNARE である VAMP2 が局在することを観察している。2) SNARE 複合体の形成制御分子トモシンが、t-SNARE である SNAP-25 のシナプス前膜の脂質ラフトへの局在を制御していることを明らかにしている。3) がん抑制遺伝子 Lg1 が上皮細胞での脂肪滴の形成を抑制することを観察している。トモシンは神経における Lg1 ファミリー分子であることから、このことはトモシンが神経細胞において、脂肪滴形成・脂質代謝を調節している可能性を示唆している。現在これらの結果に基づいて、脂肪滴形成・脂質代謝と神経伝達物質の放出制御の機能的関係、トモシンによる脂質ラフトを介したシナプス伝達調節機構、トモシンによる神経細胞での脂質代謝調節機構とそれを介したシナプス伝達調節機構について、詳細に検討している。最終的には、シナプス小胞の融合調節機構を脂質の観点から捉え直し、シナプスの可塑性、記憶形成、神経疾患のしくみを理解するための知見を提供することを目指す。

【色素性乾皮症 (XP) における神経症状発症メカニズムの究明】色素性乾皮症は皮膚癌および精神神経症状を臨床的特徴としたヌクレオチド除去修復 (NER) に異常をもつ遺伝疾患である。NER には2つの経路があり、転写と共役した修復経路 (TCR) とゲノム全体の損傷に対する修復 (Global Genome Repair: GGR) が生体内で機能している。XP の神経症状発症は TCR の異常と相関関係がある。本研究は、A 群 XP に着目し、どのような転写調節のメカニズムが異常を来しているのか？その転写異常が、なぜ神経細胞特異的に影響を与えるのか？について分子レベルでの解析を行う。方法として、DNA チップを用いた発現プロファイルの解析および蛋白質複合体の解析により、転写調節機構における XPA の機能を明らかにしたい。

「開口分泌における Rim2 α の役割」

細胞分子医学分野、糖尿病・代謝・内分泌内科学分野 清野 進

膵 β 細胞から分泌されるインスリンは糖代謝の中心的役割を果たしている。膵 β 細胞からインスリンが分泌される機構は、神経細胞や神経内分泌細胞から神経伝達物質が放出される機構と多くの点で共通している。したがって、その分子機構の解明は、糖代謝異常と神経疾患がお互いに関わり合うメカニズムの解明ならびに新規創薬の標的や新規治療法の開発などに貢献することが期待される。

以前我々はインスリン分泌機構の研究過程で、開口分泌関連分子 Rab3 の標的分子 Rim2 α を同定し、Rim2 α がインスリン分泌制御において重要であることを示した。今回、我々は Rim2 α を全身性に欠損させたマウス (Rim2 α KO マウス) を作製し、Rim2 α の分泌における役割を解明することを目的とした。

Rim2 α KO マウスは、野生型に比べ体重と体長がそれぞれ 9%、7% 低く、成長障害が認められ、また血清 IGF は野生型の半分と低値を示し、成長ホルモン分泌障害が疑われた。経口糖負荷試験では、Rim2 α KO マウスは野生型マウスに比べて、耐糖能障害とともに明らかなインスリン分泌障害が認められた。また同試験で血清 GIP 値を検討したところ、著しい低値を示したことから、消化管内分泌細胞からの GIP 分泌も障害されていることが明らかとなった。このように、Rim2 α KO マウスでは、様々な神経内分泌細胞や内分泌細胞に分泌障害が認められた。単離膵島を用いた実験では、高濃度グルコース又は高濃度カリウム刺激によるインスリン分泌応答は Rim2 α KO においていずれも著しい低下が認められた。これらの結果より、Rim2 α はインスリン分泌において重要な役割を果たすことが明らかになった。さらに、全反射蛍光顕微鏡 (TIRFM) を用いた膵 β 細胞内インスリン顆粒動態の解析では、Rim2 α は Rab3 と相互作用することにより分泌顆粒の細胞膜へのリクルートメント/ドッキングの過程に、また Munc13 と相互作用することによりプライミング/フュージョンに関与していることを示す結果を得ている。

Rim2 α は膵 β 細胞のみならず Rim1 α と同様に神経細胞のアクティブゾーンに局在すること、Rim2 α と相互作用する種々の分子は神経細胞にも発現していることなどの事実から、Rim2 α は糖代謝異常と神経系の異常に共通するメカニズムに関与する分子である可能性がある。

「筋と骨ミネラル代謝の相互関連：FOP からのアプローチ」

細胞分子医学分野、糖尿病・代謝・内分泌内科学分野 梶 博史

筋肉量は骨密度や骨折とも強い相関があり、低カルシウム血症におけるテタニー、筋と骨が同時に強い影響をうけるビタミンD欠乏やステロイド過剰の存在など、骨ミネラル代謝と筋組織の関連も深い。しかし筋組織と骨ミネラル代謝の相互関連については、これまでほとんど研究されていない。筋組織が進行性に骨化する遺伝性疾患である進行性骨化性筋炎 (FOP) を題材とする。FOP 患者において BMP 受容体のアクチビン1型受容体 (ALK2) に変異が存在することが最近明らかにされた。この疾患は筋組織と骨の関連を追求する重要な疾患モデルになると考えられる。本研究ではこの疾患の病態から筋肉特異的な骨化機構あるいは骨化抑制機構の存在を明らかにし、また FOP における体液性の BMP シグナル阻害因子、すなわち骨化阻害因子を同定することを目的とする。一方これまでの疫学研究の知見より、筋組織から骨への骨アナボリックな影響を及ぼすシグナルが存在することが想定される。筋から産生される体液性因子を同定し、新しい筋と骨の相互作用ネットワークを明らかにすることを目的とする。マウス筋芽細胞株 C2C12 細胞は骨芽細胞にも筋細胞にも分化しうる細胞である。この細胞に FOP でみられる恒常活性型変異である ALK2 (R206H) を安定過剰発現する C2C12 細胞株を作製した。選択した過剰発現クローンのうち最も発現の強い株を選択し、コントロール、ALK2 (R206H) 過剰発現細胞、分化 Medium 7 2 時間処置により筋細胞に分化したグループより RNA を抽出し、Affimetrix 社の約 45000 遺伝子の遺伝子チップを用いてこれら 3 群で DNA マイクロアレイをおこなった。(コントロールと ALK2 (R206H) 過剰発現細胞で 2 群による網羅的プロテオーム解析も現在検討中である。) そのデータを解析し、筋局所で骨化を誘導あるいは阻害する因子、体液性に BMP シグナルを阻害する因子、全身的に筋から骨ミネラル代謝に骨アナボリックに影響する因子をねらっていくつかの因子を選択した。抽出した因子の発現ベクターを作製し、C2C12 細胞における BMP-2 による骨芽細胞分化作用を指標に、現在それぞれの因子あるいは過剰発現の作用を検討中である。これらの分析より有力な因子をしぼりこみ、疾患患者血清における分析を予定している。さらに私共が見出した Smad3 に関連してマウス骨芽細胞株 MC3T3-E1 細胞からトランスクリプトームにより抽出してきた骨芽細胞分化作用を有し、骨形成因子の PTH により誘導される新規因子、Tmem119 も C2C12 細胞で発現し、ALK2 (R206H) 過剰発現細胞で約 4 倍発現が増加した。今後、その筋から骨への分化における役割及び骨化機構への関与も明らかにしていきたい。

「キナーゼ阻害薬を用いたジストロフィン遺伝子のエクソンスキッピング誘導」

小児科学分野 松尾雅文、西田篤史、栗野宏之、山内裕美子、八木麻里子、竹島泰弘
東京医科歯科大学難治疾患研究所 片岡直行、萩原正敏

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は、ジストロフィン遺伝子の異常により小児期に発症する致死性の進行性の筋委縮症である。現在 DMD に対する有効な治療法はない。DMD は、骨格筋におけるジストロフィンの欠損を特徴とする。これは、ジストロフィン遺伝子のエクソン欠失によりアウトオブフレームの mRNA が産生されストップコドンが出現するため、あるいはナンセンス変異が存在するためである。私たちは DMD の治療法としてアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いてエクソンのスキッピングを誘導し、ジストロフィン mRNA をアウトオブフレームからインフレームへと修正して、ジストロフィンを発現させる方法の確立を図っている。現在では、このアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた DMD 治療が最も有望な治療となっている。

今回、エクソンスキッピングを誘導する手段としてアンチセンスオリゴヌクレオチドに代わる化学物質を探索したところ、キナーゼ阻害薬がエクソンスキッピング誘導促進効果果を有することを見出したので報告する。

ジストロフィン遺伝子のエクソンスキッピング誘導を引き起こす化学物質の探索をミニ遺伝子を用いたスプライシング系を用いて行った。ジストロフィン遺伝子の 10 ヶ所のエクソン配列をそれぞれ挿入したミニ遺伝子を 10 種類構築した。これらのミニ遺伝子を HeLa 細胞に導入し、そのスプライシング産物を RT-PCR 解析した。そして HeLa 細胞培養液に化学物質を添加し、そのミニ遺伝子のスプライシングに及ぼす影響を解析した。その結果、キナーゼ阻害薬がジストロフィン遺伝子の異常を持つ 1 つのエクソンのスキッピングを促進させることを見出した。そのエクソンスキッピング促進効果は、量依存性であった。ここでは、このキナーゼ阻害薬のスプライシング様式を変化させる作用機序について検討し報告する。

このキナーゼ阻害薬はエクソン特異的にスキッピング誘導を促進することから、DMD の新しい治療薬となる可能性がある。

「細胞間シグナル CD47-SIRP α 系の機能と病態」

群馬大学生体調節研究所バイオシグナル分野 的崎 尚

膜結合型リガンド-レセプター系は、神経系や免疫系など細胞同士の直接のコンタクトにより細胞間コミュニケーションを行う場でよく利用されている。私共は、膜結合型分子でありイムノグロブリンスーパーファミリーに属する SIRP α (SHPS-1、CD172a) とそのリガンドである膜結合型分子 CD47 が細胞間シグナル系を構成し様々な生体機能を制御していることを見出している (Matozaki, T. et al., Trends Cell Biol., 2009)。SIRP α 、CD47 は共に中枢神経系に豊富に発現する。私共は最近、CD47-SIRP α 系が脳におけるストレス応答を制御する細胞間シグナル系であることを明らかにしつつある。一方、血液・免疫系では、SIRP α は樹状細胞あるいはマクロファージなどの骨髄系細胞に高度に発現する。最近の検討から、CD47-SIRP α 系は脾臓やリンパ節などにおける樹状細胞のホメオスターシスを制御すること、またマウスでの自己免疫疾患モデルの発症に重要な制御的役割を果たしていることを見出している。本講演では、これらの成果を紹介しご討議いただきたいと思っている。

「核内受容体による epigenetic 制御の分子機構」

東京大学・分子細胞生物学研究所／科学技術振興機構・ERATO 加藤茂明

染色体構造調節は、最近ヒストンコードとよばれる染色体ヒストンタンパク修飾の特異的組み合わせにより規定される仮説が支持されつつある。このようなゲノム情報発現制御におけるヒストンコードの重要性を検証するモデルシステムとして、核内ステロイド受容体群による染色体構造調節やヒストン修飾の解析は、極めて有用である。核内受容体群は、ステロイドホルモンをはじめとした甲状腺ホルモン及ビタミン A,D、エイコサノイド等の低分子量脂溶性生理活性物質を、リガンドとした転写制御因子である。これら核内受容体は、リガンド誘導性転写制御因子として転写共役因子複合体群と相互作用することで、標的遺伝子群の発現を転写レベルで制御する。これら転写共役因子複合体群の主たる機能は、染色体構造調節やヒストンタンパク修飾であることが、次々と明らかになってきている。更にこれら複合体は、各種シグナル因子と直接的・間接的に相互作用することで、他のシグナルとクロストークすることを我々は明らかにした (Science 283, 1317, 1999 ; EMBO J. 20, 1341, 2001; Nature 423, 545, 2003 ; Nature, 446, 562, 2007)。しかしながらこれら複合体の構成因子群の性状や、染色体構造制御複合体との関連など、不明な点が極めて多いのが現状である。今回我々は、RAR を精製のベイトとして、HL60 細胞の分化に応じて相互作用する複合体群を生化学的に同定した。その結果、H3K4 をメチル化する酵素として MLL5 を見いだした。MLL5 は遺伝子として登録されていたものの、その生化学的性状は不明であった。MLL5 は核内で巨大複合体を構成すること、またその H3K4 メチル化酵素活性が糖化 (O-GlcNAc) により制御されることを見いだした。またこの糖化による酵素活性調節が、RAR を介するレチノイン酸の HL60 細胞分化に必須であることを見いだした (Fujiki et al., Nature, 459, 455, 2009)。同様に、FXR を精製のベイトとして、リン酸化依存的に活性制御を受ける新たなヒストン脱メチル化酵素を見いだした。この酵素は FXR 他エネルギー代謝に関連する転写因子群の転写共役活性化因子であった (Baba et al., in revision)。このように、ヒストン修飾酵素群の活性制御は、酵素蛋白の修飾に依存する例が多数存在する可能性を示すものであった。

「感染症と代謝疾患」

「C型肝炎ウイルス感染症と糖・脂質代謝異常」

微生物学分野 堀田 博

糖尿病・代謝・内分泌内科学分野 小川 渉

保健学研究科 膠原病学分野 塩澤 俊一

微生物学分野 今井 俊夫

「感染症と代謝疾患」研究チームでは、主にC型肝炎ウイルス（HCV）と肝代謝系をモデルにして、研究を行っている。また、感染に伴う免疫応答や炎症の発生機序・制御機構の研究も行っている。

HCVは慢性肝炎や肝硬変、肝細胞がん等の肝内病変を引き起こすのみならず、2型糖尿病等の肝外病変を引き起こす。HCVによる2型糖尿病の誘発機序としてインスリン抵抗性の関与が示唆されているが、詳細な分子機序は未だ不明の点も多い。一方、肝臓はエネルギー代謝制御に中心的な機能を果たす臓器であり、肝臓のエネルギー代謝は、各種のホルモンや栄養素の変化に対応した糖脂質代謝関連酵素遺伝子の発現制御によって調節されることが知られている。

本年度は、肝臓の糖代謝系に及ぼすHCV感染の影響について、糖取り込みに重要な役割を果たしているグルコーストランスポーター（GLUT）2、及び、肝糖新生系制御転写因子として重要な役割を果たしているKrüppel-like factor（KLF）15に着目して解析した。

1) HCV感染によるGLUT2発現の抑制: HCV RNAレプリコン複製細胞及びHCV感染細胞において、GLUT2 mRNAの発現、GLUT2プロモーター活性、細胞表面のGLUT2発現、及び細胞のグルコースの取込みがいずれも低下することを見出した。GLUT2プロモーター領域の転写因子結合配列欠失変異体を作製して解析したところ、転写因子hepatic nuclear factor（HNF-1 α ）結合領域を境に、HCV複製によるGLUT2プロモーター活性の抑制が認められなくなった。さらに、HNF-1 α mRNAの発現低下が認められた。以上の結果から、HCV感染は、HNF-1 α の発現低下を介してGLUT2の発現を抑制し、肝細胞のグルコース取込みを低下させると考えられた。HCV感染による糖の取込み抑制は、肝細胞の糖代謝及び脂質代謝に大きな影響を与えたと考えられる。

2) HCV感染によるKLF15発現の亢進: HCV感染細胞及びHCV RNAレプリコン複製細胞では、対照細胞に比べて、KLF15 mRNAの発現が増加することを見出した。一方、HCV RNAレプリコン複製細胞をAMPキナーゼ活性化剤である5-amino-4-imidazolecarboxamide ribonucleotide（AICAR）で処理すると、KLF15タンパク発現の抑制が認められた。以上の結果から、HCV感染は、KLF15を介した糖新生系を無秩序に活性化して肝の糖代謝を脱制御する可能性が示唆された。また、AMPキナーゼ活性化により、HCV感染による糖新生系活性化が抑制され、糖代謝が改善される可能性が示唆された。

3) KLF15の機能解析: 肝臓における転写因子KLF15の発現が摂食やインスリン作用によって抑制され、絶食やインスリン拮抗ホルモンの作用により増強することを見出した。KLF15の強制発現により糖新生系酵素やアミノ酸異化系酵素の遺伝子発現が誘導され、逆にKLF15の発現抑制によりこれらの遺伝子発現は抑制された。アミノ酸異化系酵素は糖新生の基質供給に重要な機能を果たすことから、KLF15は糖新生系酵素及びアミノ酸異化系酵素の発現調節を介して、糖新生の制御に重要な機能を果たすと考えられる。2型糖尿病では糖新生の亢進により高血糖を呈することが知られている。2型糖尿病モデルマウスの一つであるdb/dbマウスにおいて、shRNAを用いて肝臓特異的に

KLF15 の発現を抑制すると、糖新生系酵素やアミノ酸異化系酵素の遺伝子発現が低下し、高血糖が改善した。メトホルミンは最も広く使われる抗糖尿病薬の一つであり、糖新生抑制を通じて抗糖尿病作用を発揮すると考えられているが、その詳細な機構は不明である。我々はメトホルミンによって KLF15 の遺伝子発現が抑制されるとともに、ユビキチン化を介した蛋白分解が促進されることを見出した。また、KLF15 を肝臓特異的に過剰発現したマウスでは、メトホルミンの血糖降下作用が減弱することも明らかとなった。以上の結果から、転写因子 KLF15 は糖新生の重要な制御因子であるとともに、抗糖尿病薬メトホルミン作用の発現に重要な機能を果たす可能性が示唆された。

4) 抗原の反復投与 (持続感染の mimicry) による自己免疫応答の誘導: 抗原の反復刺激により CD4⁺ T 細胞を過剰刺激すると、自己抗体産生誘導性 CD4 T 細胞 (aiCD4 T) が出現することを明らかにした。この aiCD4 T 細胞は、抗原交叉反応に基づくのではなく、T 細胞受容体修飾により生じたものと考えられた。aiCD4 T 細胞は CD8⁺ T 細胞を活性化して MHC class I 拘束性、抗原特異的細胞傷害性 T 細胞を誘導し、組織傷害を惹起した。以上の結果から、許容限度をこえる過剰な抗原刺激の反復により自己免疫応答が惹起されることが示唆された。慢性感染症で自己免疫症状が出現しやすいことの根源的なメカニズムである可能性が考えられる。

5) 炎症時における免疫細胞の細胞浸潤制御機構の解析: 炎症時には、免疫細胞は血液から血管内皮細胞を経由して組織内へ移行する。この細胞浸潤は、病態や状況に応じて多くの接着分子と細胞遊走因子により制御される炎症の重要なステップである。我々は、Th1 細胞に発現する AMICA が、内皮細胞や上皮細胞に発現する細胞間接着分子 Coxsackie and adenovirus receptor (CAR) のカウンターレセプターであり、Th1 細胞の内皮細胞への接着や細胞浸潤に関与することを明らかにしてきた。今年度は、細胞浸潤中の Th1 細胞において AMICA とインテグリン LFA-1 がリング様構造に共局在することを見出した。また、AMICA 刺激により LFA-1 依存的な細胞接着や細胞運動が誘導され、AMICA とケモカインの共刺激により細胞の伸展と強い接着が誘導され細胞運動能が低下することも見出した。以上の結果から、AMICA-CAR の相互作用は、T 細胞の内皮細胞ジャンクション直上での接着や運動を促進する一方、ケモカイン刺激と協調することで T 細胞の内皮細胞ジャンクション上面での運動停止と細胞浸潤の開始を誘導することが示唆された。

「キナーゼ阻害薬の個別化治療に向けた前臨床試験」

腫瘍内科学分野 向原 徹、南 博信

過去 10 余年の間に分子標的薬、特に細胞内シグナル伝達経路上のキナーゼを阻害する薬剤 (kinase inhibitor, KI) が臨床において成功を収めてきた。しかし、それらの作用機構、耐性機構は必ずしも明らかではなく、個別化治療は十分に達成されていない。

我々は乳がん細胞株を用いて、既に臨床応用されている抗 HER2 モノクローナル抗体である trastuzumab の耐性機構と、新規化合物である Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) KI である、NVP-AEW541 の感受性規定因子について検討した。

まず我々は、HER2 遺伝子に増幅のある乳がん細胞株 (N=8) のうち、PIK3CA に活性化変異のある 4 細胞株では、trastuzumab に比較的耐性を示すことを見出した。Trastuzumab 作用下の細胞内シグナルを検索すると、PIK3CA 野生型株ではリン酸化型 (p-) Akt または S6K が有意に抑制されるのに対し、PIK3CA 変異型株ではこれらの変化はみられなかった。また、PIK3CA 変異型/trastuzumab 耐性株では、HER2-KI である、CL-387,785 にも比較的耐性を示すことがわかった。一方、trastuzumab 長期暴露により樹立した二次耐性モデル株 (BT474-TR) は、CL-387,785 に高い感受性を保っていた。さらに、PIK3CA の遺伝子型に関わらず、HER2 遺伝子増幅のあるほとんどの細胞株が PI3K 阻害薬である LY294002 に感受性を示した。これらより、PIK3CA の活性化変異は trastuzumab 治療の negative selection marker となりうること、PIK3CA 変異のある腫瘍では HER2-KI でも耐性克服が困難であるが PI3K 阻害薬には有効であること、二次耐性は HER2-KI で克服可能であること、が示唆された (Kataoka Y, Ann Oncol 2009, in press)。

次に我々は、NVP-AEW541 に対する感受性を 16 種類の乳がん細胞株についてスクリーニングした。その結果、MCF-7 細胞株のみが高い感受性を示した。これら細胞株の IGF-1R、p-IGF-1R、IRS-1、p-IRS-1 のタンパク発現を検索したところ、標的である IGF-1R、p-IGF-1R とも NVP-AEW541 感受性を規定しないことがわかった。我々は、MCF-7 が他に比べ有意に高い IRS-1 発現を有することに注目し、IGF-1R、p-IGF-1R、他のリン酸化型受容体型チロシンキナーゼプロファイルが MCF-7 と同様に、IRS-1、p-IRS-1 の発現量が 1/30 である T47D 細胞株と、MCF-7 を比較することにした。その結果、NVP-AEW541 は MCF-7 でのみ G1-S 細胞回転停止、遊走能抑制、殺細胞性抗悪性腫瘍薬によるアポトーシス促進、を導くことが分った。細胞内シグナルをみると、MCF-7 でのみ NVP-AEW541 により IRS-1/PI3K 複合体が解離し、p-Akt が抑制されることがわかった。これらから、IRS-1 が IGF-1R とともに高発現している細胞株では、IGF-1R/IRS-1/PI3K のシグナル軸が存在し、NVP-AEW541 に高い感受性を示すことが示唆された (Mukohara T, Cancer Lett 2009)。

現在は、PIK3CA 遺伝子変異で説明されない trastuzumab 耐性機構の解明、NVP-AEW541 の二次耐性機構の解明、PI3K 活性化に関わるタンパクの効率的同定法の開発、胃がんにおける PI3K 活性化機構と PI3K 経路阻害薬の効果、を主なテーマとして研究を進めている。

「紫外線による STAT3 の活性化とその発癌への関与」

皮膚科学分野 錦織 千佳子

紫外線は癌を誘発する作用があるが、その原因は紫外線による遺伝子の突然変異が主因と考えられてきた。しかし、紫外線は様々な転写因子の活性化を起こすこともわかってきた。そして、その生体反応が癌化あるいは抗腫瘍作用などを引き起こすそのバランスの上に細胞あるいは個体が生存しており、そのバランスの破綻が癌化へと向かう。今回私たちは、転写因子の一つ STAT3 に着目し、その紫外線による活性化を調べた。STAT3 は様々な刺激で活性化されダイマーを形成し核内に移行した後転写因子として働くが、STAT3 の活性化が多くの癌で活性化しており、一種のがん遺伝子とも考えられている。以前私たちは STAT3 の RNAi を用いてヌードマウスに移植した皮膚がんの増殖が抑制されることを示した。そのことから、皮膚がんにおいても STAT3 が癌かの促進因子として作用することが推測される。本研究では紫外線照射によって STAT3 が活性化の経時的な変化を追い、紫外線発癌、紫外線による生体反応における STAT3 の関与とそれに続く経路を明らかにすることを試みた。

ヒト表皮角化細胞を用いて中波長紫外線を照射したところ30分以内に STAT3 の活性化がおこることがわかった。その活性化の機序をみたところ、STAT3 の Tyr705 のリン酸化は活性酸素により誘導され主として細胞質で起こっており、Ser727 のリン酸化には DNA 損傷がより大きく寄与しており、主として核内でおこっていることが明らかとなった。今後 STAT3 の活性化に引き続きおこるシグナル伝達の pathway を明らかにし、その発癌への影響などをアポトーシス誘導の点から検討していく予定である。

「ゲノム損傷に対する細胞応答を制御するシグナル伝達経路」

自然科学系先端融合研究環バイオシグナル研究センター 菅澤 薫、酒井 恒、西 良太郎

ゲノム DNA に損傷が生じると、細胞は損傷を修復して生存を図るか、自らアポトーシスの引き金を引くかの選択を迫られる。重度の損傷を受けた細胞がその生存を優先すれば、突然変異や染色体異常の蓄積によってがんを引き起こす一方、軽度の損傷による細胞死が亢進すれば、早期老化や神経変性の原因となりうる。生命にとってこの精妙なバランスの維持はきわめて重要であり、その破綻がさまざまな病態を引き起こす原因となりうるということが近年明らかになってきている。

細胞がゲノム損傷を受けた際に発せられるシグナルの実体、特に DNA 修復機構に関わるタンパク質因子の直接的な関与についてはほとんど明らかになっていない。我々は色素性乾皮症 (XP) やコケイン症候群 (CS) など、DNA 損傷の修復や細胞応答に異常を示すヒト遺伝疾患由来変異細胞のコレクションに種々の DNA 損傷剤を作用させ、チェックポイントやアポトーシス誘導に関わる応答の違いを体系的に解析することによって、ゲノム DNA 損傷から細胞の生死決定に至るシグナル伝達機構の解明を目指している。今回は、細胞毒性が強い DNA 二重鎖間架橋を誘導する薬剤を用いた結果を中心に報告する。

XP、CS をはじめとするさまざまなヒト遺伝疾患由来の細胞株にシスプラチンを作用させたところ、調べた中では XP-D 群や CS-B 群の細胞が特に高い感受性を示した。XPD は基本転写因子 TFIIH のサブユニット、CSB は転写と共役したヌクレオチド除去修復に必要とされる因子であり、DNA 損傷に伴う転写の異常によって細胞死につながる何らかのシグナルが発せられている可能性が考えられる。一方、ファンconi貧血症 (FA) 患者由来の細胞は DNA 二重鎖間架橋に対して特に高い感受性を示すことで知られ、原因遺伝子産物の一つである FANCD2 は損傷の修復や細胞内シグナル伝達への関与が示唆されている。さまざまな細胞株をシスプラチンで処理したところ、感受性の高い XP-D、CS-B などの細胞では正常細胞と同様に DNA 損傷に依存した FANCD2 のモノユビキチン化が見られるのに加えて、FANCD2 の一部がカスパーゼ依存的に切断されていることが見出された。シスプラチンによる DNA 損傷と転写阻害、FANCD2 の切断と細胞死との相互関係について現在詳しい解析を進めている。

「Wnt5a/Ror2シグナルによる細胞移動・極性制御の破綻とがんの浸潤」

細胞生理学分野 南 康博

Wnt5a とその受容体 Ror2 は non-canonical Wnt シグナル伝達を司り、平面内細胞極性 (PCP: planar cell polarity) や収斂伸長運動 (CE movements: convergent extension movements) を制御することにより形態形成や神経ネットワーク形成において重要な役割を担っている。Wnt5a, Ror2 遺伝子欠損マウスや遺伝性骨軟骨形成不全症の解析などから、形態形成における Wnt5a/Ror2 シグナルの重要性が明らかになるとともに、最近では Wnt5a/Ror2 シグナルの恒常的活性化が、骨肉腫細胞の浸潤能と密接に関連することが示されている。

本研究討論会では、まず我々のこれまでの研究成果を中心に Wnt5a/Ror2 シグナルによる細胞極性・細胞移動制御の分子機構について概説するとともに、Wnt5a/Ror2 シグナル伝達の異常と骨肉腫細胞の浸潤能亢進のメカニズムと Wnt5a/Ror2 シグナルを標的とした関節リウマチ疾患モデルを用いた治療への応用についての我々の最近の研究成果を紹介する。

また、神経ネットワーク形成における Wnt5a/Ror2 シグナルの役割についてはまだ不明な点が多いが、G-COE プログラムにおける我々の最新の成果を報告するとともに、「がんと神経・筋疾患」チームにおける我々の分野の今後の研究計画・展望を提示したい。

「神経可塑性におけるコンドロイチン硫酸の機能解析」

薬物動態学分野（神戸薬科大学） 宮田 真路、北川 裕之

多くの神経疾患において、神経可塑性に異常が生じていることが知られている。最近の研究から、細胞外マトリックス（ECM）の環境により、神経可塑性が制御されることが示唆されている。硫酸化グリコサミノグリカン的一种である、コンドロイチン硫酸（CS）は中枢神経系における ECM の主要構成成分であり、生後の脳の発生に伴い特定の神経細胞の周囲に集積し、ペリニューロナルネット（PNN）と呼ばれる特殊な ECM を形成する。CS 分解酵素を用いた実験から、CS が神経可塑性に関与することが示されているが、その分子機構は不明であった。CS を構成する N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）残基は、その 4 位もしくは 6 位が硫酸化されることにより、CS の機能を制御することが示されている。そこで我々は、CS の硫酸化によって、生後の脳における ECM の形成および神経可塑性が調節されるのではないかと考え研究を行った。その結果、マウスの脳では生後の発生に伴い、GalNAc の 6 位の硫酸化は徐々に減少し、反対に 4 位の硫酸化が増加するという、ダイナミックな硫酸化パターンの変動が起こることが分かった。可塑性が獲得される時期（臨界期）は、脳の領域ごとに異なっており、例えば体性感覚野では視覚野に先だって臨界期を迎える。我々は、CS 硫酸化パターンの変動と PNN の形成時期も領域ごとに異なっており、それぞれの臨界期に対応することを示した。そこで、CS の硫酸化パターンの違いによって、ECM の形成と神経可塑性が調節されているという仮説を個体レベルで検証するため、6 位の硫酸化を担うコンドロイチン 6-O-硫酸基転移酵素 1（C6ST-1）を過剰発現するトランスジェニック（TG）マウスを用いて研究を行った。その結果、野生型マウスでは 6 位の硫酸化が、生後の発生に伴い減少するが、C6ST-1 TG マウスではその発現が亢進しており、より未熟な硫酸化パターンを示した。さらに、C6ST-1 TG マウスは野生型マウスに比べ、臨界期付近における、体性感覚野および視覚野での PNN の形成が顕著に減少していた。以上の結果から、生後の CS 硫酸化パターンの変動によって、神経可塑性に重要な ECM の形成が厳密に制御されていることが明らかとなった。今後、実際に C6ST-1 TG マウスにおいて神経可塑性に異常が生じているを検証することで、CS 硫酸化パターンの厳密な制御により、神経可塑性が調節されることが明らかとなれば、様々な神経疾患の治療に応用できる可能性がある。

「Overview」

「総合診断センターの戦略」

病理部 伊藤智雄

G-COE 次世代シグナル伝達医学の教育研究国際拠点の総合診断センターのミッションは大きく二つにわかれ、1) 各チームへの支援、2) 自らの研究遂行があげられる。

1) 各チームへの支援

i) 基礎・臨床融合を行い、トランスレーショナルリサーチを行っていく上で、研究対象となる疾患の正確な診断・分類は欠かすことができないものである。疾患の診断には臨床診断、画像診断、病理診断の集学的診断が有効である。これら CRP triangle (Clinician-Radiologist-Pathologist) による診断を研究に生かしてゆくことが、ミッションの一つに挙げられる。

ii) 病理学的手法のセンター化：疾患の研究を行う上で病理組織学的検討はきわめて重要である。これには形態的診断のみならず、免疫組織学的検討や電子顕微鏡的検討も含まれる。病理部内に先端組織染色センターをすでに設置し、各チームからの様々な染色・検鏡の依頼を受託できるようにしている。

2) 新たな診断的手技の開発

放射線チームによる新たな画像診断方法の開発、病理部と質量分析総合センターの共同研究が行われている。

<質量分析装置> 「臨床メタボロミクス確立 ～消化器がんを中心に～」

消化器内科学分野、脂質生化学・質量分析総合センター 吉田優

ヒトゲノム塩基配列の完全解読が宣言され、ポストゲノム研究としてタンパク質や代謝産物研究の重要性が認識され、遺伝子解析技術に続いて、プロテオミクスやメタボロミクスなど蛋白質や代謝産物解析の画期的技術が続々と開発されつつある。しかしながら、これらの画期的な技術開発が行われてきたにも関わらず、様々な病気の原因や結果であるこれらタンパク質や代謝産物の変化を簡便かつ超高感度に検出し、的確な病気の判断やより早期の発見に結びつける技術開発が遅れている。神戸大学医学部では網羅的なタンパク質や代謝産物解析の中核となる質量分析機器を用いて疾病の診断や早期発見などの医療応用を目指す質量分析総合センターを島津製作所と共同で立ち上げ、臨床研究者(医師)と基礎医学研究者が密接に協力して運営するシステムを構築した。そこで、消化器がんにおいて、病気の種類、病歴、進行度などにより分類し、詳細で正確な臨床データと生化学所見を備えた質の高い患者のサンプルを対象としてメタボローム解析を行う。疾病特異的なバイオマーカーの同定や一連の代謝産物の変化をプロファイリングし、疾患の超早期診断、予後診断、治療効果予測に対する有用性の検討を行う。

<放射線チーム>

「320 列面検出器型 CT を用いた機能イメージング法の開発」

放射線医学分野 大野良治, 杉村和朗

多列検出器型コンピューター断層撮影 (Multi-Detector Row Computed Tomography: 以下 MDCT) は 2000 年以降に検出器幅が 4 列から 64 列へ増加するにつれて、高空間分解能化、高時間分解能化及び広範囲撮影化が進み、臨床現場にて最頻用される形態診断法となった。しかし、従来の MDCT では高精細な形態診断は可能であるものの、核磁気共鳴画像及び核医学で可能な機能診断は困難とされ、更なる撮像法や解析法の実用化が必要であることが示唆されてきた。更に、昨今の様々な抗がん剤や分子標的薬剤などを用いた治療法の実用化は早期における治療効果予測が重要であり、機能診断法に基づく Biomarker 開発の重要性も指摘されている。

今回我々は従来の MDCT 装置における検出器数を更に増やした 320 列面検出器型 CT を用いて、胸・腹部疾患を対象とした機能診断、病態生理解析及び Biomarker 開発を念頭に置いた機能イメージング法とその解析ツールの開発を行ったので、その有用性と将来展望に関して報告する。

ポスター演題 (7/6) (自由討論形式)

P-1	「RA-RhoGAP regulates Spine Maturation and its Implication in Mental Retardation」 黒岡 貴生(膜動態学 GCOE・RA)
P-2	「the role of IgE and basophils in Inflammatory Bowel Disease」 小畑 大輔(消化器内科学 GCOE・RA)
P-3	「Analysis of relation between BRAF gene mutation and IGFBP7 in melanoma」 千代丸 康治(皮膚科学 GCOE・RA)
P-4	「Research of stress-responsive MAP kinase pathway in fission yeast」 周 鑫(分子薬理・薬理ゲノム学 GCOE・RA)
P-5	「Therapeutic effects of histone deacetylases inhibitors-treated dendritic cells(HDAi-DCs) transferred into rheumatoid arthritis mice model」 三崎 健太(免疫・感染内科学 GCOE・RA)
P-6	「The role of Aryl hydrocarbon receptor in hepatic steatosis and inflammation」 川野 佑輝(消化器内科学 GCOE・RA)
P-7	「The role of AP1B in intestinal tumorigenesis」 斧山 美津子(消化器内科学 GCOE・RA)
P-8	「Metabolomics in tumor-bearing nude mice」 吉江 智郎(消化器内科学 GCOE・RA)
P-9	「Analysis of gastric MALT lymphoma induced by Helicobacter heilmannii infection」 竹中 完(消化器内科学 GCOE・RA)
P-10	「Liver replacement strategies for hepatic stem cells」 片岡 庸子(肝胆膵外科医学 GCOE・RA)
P-11	「Expression and Function of Schlafen 4 in Developing Atherosclerosis」 Dyah Samti Mayasari (循環器内科学 GCOE・RA)
P-12	「Isolation and Characterization of a Novel Secreted Protein, SCUBE2, in Neointimal Formation」 Hirowati Ali (循環器内科学 GCOE・RA)
P-13	「Functional analysis of Wip1 phosphatase during DNA damage-induced responses」 渡邊 康秀(細胞生理学 GCOE・RA)
P-14	「Research for a novel gene interrupted by the Xq28 Inversion in a patient with Duchenne muscular dystrophy complicating profound mental retardation」 山内 裕美子(小児科学 GCOE・RA)
P-15	「Functional analysis of chondroitin sulfate in experience-dependent plasticity of cerebral cortex」 宮田 真路(薬物動態学 GCOE 研究員)
P-16	「Identification and Functional Analysis of Novel Molecules Involved in Atherosclerosis of Coronary Artery」 小林 成美(循環器内科学 GCOE 研究員)
P-17	「Study on the mechanism of hepatitis C virus infection-induced apoptosis」 Deng Lin (微生物学 GCOE 研究員)
P-18	「Mass spectrometry-based serum metabolic profiling of colorectal cancer」 西海 信(消化器内科学 GCOE 研究員)
P-19	「Construction of serum metabolome system by mass spectrometry for biomarker discovery」 波多野 直哉(消化器内科学:質量分析センター GCOE 研究員(リサーチ・アソシエイト))
P-20	「Estrogen-bound ERα Attenuates the Drosha-dependent miRNA processing」 山形 薫(細胞生理学 GCOE 研究員(リサーチ・アソシエイト))
P-21	「Genes profiling of Ogg1 knockout mice after UVA or UVB exposure and the effect of Spirulina for prevention of UV carcinogenesis (Project)」 国定 充(皮膚科学 GCOE 研究員(リサーチ・アソシエイト))
P-22	「The physiological role of SNX family proteins in human diseases」 原 重雄(病理診断学 GCOE 研究員(リサーチ・アソシエイト))
P-23	「Signal transduction on antiviral effect of LPS stimulation」 牧野 晶子(人獣共通感染症学 GCOE 研究員(リサーチ・アソシエイト))

ポスター演題 (つづき・7/6) (自由討論形式)

P-24	「Establishment of HCV infection system using primary hepatocyte three-dimensional culture techniques」 犬伏 祥子(微生物学 GCOE 特別研究員)
P-25	「Cell Adhesion Molecules in Angiogenesis」 力武 良行(循環器内科学 GCOE 特命助教)
P-26	「Interaction between muscle and bone/mineral metabolism: The approach from FOP」 梶 博史(糖尿病・代謝・内分泌内科学 GCOE 特命助教)
P-27	「Sema3E-PlexinD1 signal promotes regeneration of functional blood vessels in ischemic retinas by selective suppression of extraretinal vascular growth」 植村 明嘉(血管生物学 GCOE 特命助教)
P-28	「Analysis of the interaction of the preventive environmental factors and the intestinal microflora in development of colon cancer」 藤田 剛(消化器内科学 GCOE 特命助教)
P-29	「Clinical applications of metabolomics in oncology」 吉田 優(消化器内科学 GCOE 特命准教授)
P-30	「Anti U1RNP antibody interferes with the alternative splicing of Angiopoietin-1 (Ang-1) that is the susceptible gene of mixed connective tissue disease (MCTD)」 駒井 浩一郎(保健学研究科 膠原病学 准教授)
P-31	「Self-organized criticality theory of autoimmunity: repeated immunization with antigen causes systemic autoimmunity」 積山 研(保健学研究科 膠原病学 特命助教)
P-32	「Identification of novel MHC class I chain-related gene A (MICA) genotype in Japanese patients with SLE, which induces aberrant immunological response in NK cell via NKG2D receptor」 吉田 幸祐(保健学研究科 膠原病学 客員助教)
P-33	「NKT cell is required for the induction of autoantibodies」 土井 愛(保健学研究科 膠原病学 大学院生修士課程)
P-34	「Biological clock modulates arthritis」 本田 枝璃子(保健学研究科 膠原病学 大学院生修士課程)
P-35	「Autoantibody-inducing CD4+ T cell help is required for CD8+ T cell-mediated autoimmune tissue injury」 宮崎 由実(保健学研究科 膠原病学 大学院生修士課程)
P-36	「Interferon alpha causes Systemic Lupus Erythematosus (SLE)」 秋山 千絵莉(保健学研究科 膠原病学 大学院生修士課程)
P-37	「Variant Angiopoietin-1 with 269Gly insertion could contribute to the pathogenesis of pulmonary hypertension in Mixed Connective Tissue Disease and Systemic sclerosis」 真志田 彩(保健学研究科 膠原病学 大学院生修士課程)
P-38	「Analysis of human herpesvirus-6 encoded glycoproteins」 河端 暁子(臨床ウイルス学 大学院特別研究生)
P-39	「N-terminal cAMP-binding domain of Epac2 is critical for its subcellular localization and function」 柴崎 忠雄(細胞分子医学 講師)
P-40	「Novel blood glucose regulation model analysis of congenic strains derived from SDT rat, an animal model of non-obese diabetes」 森本 浩史(細胞分子医学 大学院生修士課程)
P-41	「Phenotypic analysis of congenic strains derived from SDT rat, a spontaneously diabetic animal model」 金 星仁(細胞分子医学 大学院生修士課程)
P-42	「Regulation of insulin granule dynamics by glucose in pancreatic β -cell」 高橋 晴美(細胞分子医学 学術推進研究員)