

第 129 回 奈 良 医 学 会 報 告

奈良医学会事務主任 國 安 弘 基

第 129 回奈良医学会は、坪井昭夫教授(脳神経システム医科学)を当番世話人として、平成 21 年 6 月 16 日(火曜日)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、昨年と同様、本年も第 16 回中島佐一賞受賞者講演会を共催し、会の前半には第 15 回中島佐一賞受賞者 2 名の講演が行われ、後半には奈良医学会招待講演として理化学研究所・脳科学総合研究センター・グループディレクター 御子柴克彦教授から「脳神経系の発生と分化の分子・細胞生物学的解析— IP3 受容体の発見とその解析を中心として」の講演を頂戴した。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。特に、御子柴教授の講演では多くの参加者の研究マインドが昂揚され非常に有意義であった。

第 129 回奈良医学会プログラム

日 時：平成 21 年 6 月 16 日(火曜日)午後 5 時 30 分～ 7 時 30 分

場 所：臨床第一講義室

当番世話人：坪井 昭夫教授(脳神経システム医科学)

プログラム

中島佐一賞受賞者講演会

司会 池谷研究推進課長

表彰状授与式・選考講習

吉岡 章 学長

講演 1 小児科学 助教

野上 恵嗣

「血液凝固第Ⅷ因子の構造・機能連関」血液凝固における第Ⅷ因子活性化・不活性化機構の解明と新たな凝固・抗凝固療法への応用に関する基礎研究」

講演 2 生理学第二 助教

張 国興

「心肥大を伴う不全心形成における SERCA2 と酸化ストレスの役割」

受賞者記念撮影

奈良医学会招待講演

当番世話人挨拶

脳神経システム医科学教授 坪井 昭夫

司会 吉岡 章学長

理化学研究所・脳科学総合研究センター 神経発達障害研究グループディレクター

御子柴 克彦教授

「脳神経系の発生と分化の分子・細胞生物学的解析 — IP3 受容体の発見とその解析を中心として」

当番世話人閉会の言葉

坪井 昭夫

講演抄録

中島佐一賞受賞者講演(1)

血液凝固第Ⅷ因子の構造・機能連関 — 血液凝固における第Ⅷ因子活性化・不活化機構の解明と新たな凝固・抗凝固療法への応用に関する基礎研究

奈良県立医科大学小児科学 野上恵嗣

血液凝固第Ⅷ因子(FVIII)の欠乏は、重篤な出血を呈する血友病Aを引き起こす。逆に、血

栓症患者は FVIII 活性が高値であることが証明されており, FVIII は出血・血栓の相反する病態で極めて重要な凝固因子であるとされる. すでに FVIII の生化学的・分子生物学的研究の発展により, 血友病 A 治療として FVIII 製剤補充療法が確立されているが, 頻回投与の必要性や治療に難渋するインヒビターの問題がなおも存在する. FVIII は, 凝固反応促進のためにトロンビンや活性型第 X 因子 (FXa) により活性化され, 過凝固抑制のために活性型プロテイン C (APC) により不活化を受けるが, これら機序は十分解明されていなかった. 我々のグループはすでに, これらプロテアーゼを Anhydro 化することにより, 活性機能は消失するも立体構造は保持した Anhydro 誘導体作製に成功した. この誘導体は FVIII との結合実験を可能にし, これら結合様式や FVIII 活性化・不活化機序を解明してきた. しかし, FVIII を中心とする凝固血栓形成や抑制機序は未だ不明な点が多く, FVIII 活性化・不活化機序を含む分子構造の解明は, 血友病 A の新治療戦略と血栓形成の種々の病態に応じた新規抗血栓凝固療法の確立につながると考えられる. 従来の凝固研究は, 内因系・外因系・凝固抑制系・線溶系に分けて各々発展してきたが, 凝固に至るまで複数系が同時進行していくことが現在支持されつつある. そこで, 各制御系と FVIII との関連性に初めて焦点をあて, すでに確立した種々の strategy を用い, FVIII を中心とした凝固血栓形成や抑制機序を解明するとともに, 将来的に long-acting な改変型 FVIII 製剤, インヒビター不応性 FVIII 製剤, さらに FVIII を制御するだけで凝固血栓を control し得ることが可能である新薬の開発に寄与する基礎研究として期待している.

中島佐一賞受賞者講演(2)

心肥大を伴う不全心形成における SERCA2 と酸化ストレスの役割

奈良県立医科大学生理学第二講座 張 国興

これまで, 酸化ストレスが α -アドレナリン受容体刺激薬 isoproterenol によって誘導される心肥大を伴う不全心形成に重要な役割を果たすことや AT1 受容体がこの不全心形成に関与していることを明らかにしてきた. 血管平滑筋細胞や大動脈においては, 生理的な状態では nNOS によって合成された NO は酸化ストレスの産生を抑制するが, Angiotensin II で刺激されるような病的状態では, nNOS は酸化ストレスの産生を促進し, 血管の MAPK を活性化し, 高血圧や動脈硬化を起こす. 一方, 心筋細胞の興奮収縮連関におけるカルシウムハンドリングに重要な役割を果たしている筋小胞体のカルシウムポンプ (SERCA2) は, 心肥大を伴う不全心形成と密接な関連を有している. そこで, 今後は, 酸化ストレスと SERCA2 の心肥大を伴う心不全形成における役割を明らかにしていく.

奈良医学会招待講演

脳神経系の発生と分化の分子・細胞生物学的解析— IP3 受容体の発見とその解析を中心として—

理化学研究所・脳科学総合研究センター・

神経発達障害研究グループディレクター

東京大学名誉教授 御子柴克彦

中枢神経系は, 神経細胞とグリア細胞の二種類に大別される細胞から構成され, 複雑な発生過程を経て調和のとれた細胞社会を営み, 高度な高次機能を発現するようになる. 正常な働きを有する脳を見ていても, その働きを詳細に理解することは出来ないが, 行動異常をおこす突然変異マウス (ミュータント, マウス) と正常マウスとの行動の違いを調べたり, 細胞や組織の形態変化や分子レベルでの変化を調べたりしながら, 正常と異常の比較解析を通じて, 分子・細胞・組織・個体 (行動学習等を含む) との対応づけが可能となった.

本講演会では、これまでにミュータントマウスと正常マウスとの比較解析から得られた、脳の発生・分化の分子機構の発見とそのメカニズムの解明について述べた。各項目について紹介すると、1. ミエリン形成の分子機構の解明、2. 神経細胞の位置決定と脳のしわ形成に関わる分子機構の解明、3. 神経発生・発達を制御する Zic 遺伝子の発見と解析、及び 4. 小脳神経細胞からの IP3 受容体の発見と機能の解析等である。IP3 受容体については、さらに詳しく紹介した。特に a) 小脳プルキンエ細胞の欠落したミュータントマウスの小脳で欠落していた P400 蛋白質の解析から初めて、P400 の蛋白質が IP3 受容体の構造の解明、b) IP3 受容体が小胞体上のカルシウムチャネルであることの見、c) 初期発生や神経可塑性における役割の解明、d) 新しい IP3 疑似分子である IRBIT と命名した分子の発見と pH 調節機能、e) レドックス制御、f) 外分泌、g) 味覚機能に IP3 受容体が必須である事の見、h) IP3 受容体の三次元構造の解明と生物物理学的性質の解明といった、IP3 受容体の発生・分化の研究の過程における重要性に関する、最新の知見について紹介した。