

## 第 132 回 奈 良 医 学 会 報 告

奈良医学会事務主任 國安 弘基

第 132 回奈良医学会は、吉栖正典教授（薬理学）を当番世話人として、平成 24 年 6 月 11 日（月曜日）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、本年も中島佐一賞受賞者講演会を共催し、会の前半には中島佐一賞受賞者 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三重大学大学院医学系研究科薬理ゲノミクス、田中利男教授から「ターゲットバリデーションとオミックス創薬科学」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、田中教授の講演では多くの学生・大学院生の基礎研究への意欲が昂揚され非常に有意義であった。

## 第 132 回奈良医学会プログラム

日 時：平成 24 年 6 月 11 日（水曜日）午後 5 時 30 分～7 時 30 分  
場 所：臨床第一講義室  
当 番 世 話 人：吉栖 正典 教授（薬理学）

## 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・選考講評 吉岡 章 学長  
受賞者記念撮影

講演 1 放射線医学 田中 利洋 助教  
「進行肺癌に対する IVR 技術を駆使した新規動注療法の開発」

講演 2 脳神経システム医科学 吉原 誠一 助教  
「嗅球における感覚入力依存的な神経回路再編の分子機構」

## 奈良医学会招待講演

当番世話人挨拶 薬理学 吉栖正典 教授  
司会 吉岡 章 学長

三重大学大学院医学系研究科 薬理ゲノミクス 田中 利男 教授  
「ターゲットバリデーションとオミックス創薬科学」

当番世話人閉会の言葉 吉栖 正典 教授

## 講演抄録

## 中島佐一賞受賞者講演(1)

## 進行膵癌に対する IVR 技術を駆使した新規動注療法の開発

放射線医学教室 助教 田中利洋、教授 吉川公彦

膵癌は最も治療困難な悪性新生物の一つであり、国内外での死亡数は今なお漸増している。近年の全身化学療法の進歩にも関わらず、進行膵癌患者の治療成績は決して満足いくものではない。我々はこれまでに進行膵癌に対する動注化学療法の研究に取り組んできた。まず、CTと血管造影装置が一体化したIVR-CTシステムを用いて膵癌の支配動脈を検討し(Tanaka et al. J Vasc Interv Radiol 2004)、支配動脈からの5-FU動注と放射線治療の併用療法で良好な抗腫瘍効果が得られることを報告した(Tanaka et al. Am J Roentgenol 2007)。次に、複数本ある膵癌の栄養血管を一本化する新たな血流改変術を考案し、臨床的研究でその実行可能性を評価し(Tanaka et al. Am J Roentgenol 2009)、ブタを用いた基礎研究で薬理学的有利性を証明した(Tanaka et al. J Vasc Interv Radiol 2010)。第I/II相臨床試験では、血流改変術併用の膵動注療法が切除不能膵癌患者の生存期間延長に寄与する可能性があるという結果が得られた(Tanaka et al. Am J Roentgenol 2012)。また、消化器・総合外科学教室准教授の庄雅之先生との共同研究では膵切除後の補助化学療法における肝動注療法の有効性を明らかにし(Sho et al. Hepatobiliary Pancreat Sci 2011)、その安全性に関する検討も行った(Hashimoto et al. Am J Roentgenol 2012)。放射線腫瘍医学教室講師の玉本哲朗先生との共同研究では、放射線治療と膵動注療法の併用療法の有用性を報告した(Tanaka et al. Anti Cancer Res 2011)。IVR技術を駆使した動注療法は、進行膵癌に対する集学的治療の一翼を担い、治療成績の向上に寄与することが期待できる。

## 中島佐一賞受賞者講演(2)

## 嗅球介在ニューロンによる感覚入力依存的な神経回路再編の分子機構

吉原誠一<sup>1</sup>、高橋弘雄<sup>1</sup>、平井宏和<sup>2</sup>、吉原良浩<sup>3</sup>、森憲作<sup>4</sup>、Peter L Stern<sup>5</sup>、坪井昭夫<sup>1</sup>

1: 奈良県立医科大学 先端医学研究機構 脳神経システム医科学

2: 群馬大学 医学部 神経生理学

3: 理化学研究所 脳科学総合研究センター シナプス分子機構研究チーム

4: 東京大学 医学部 細胞分子生理学

5: マンチェスター大学 バターソン癌研究所

嗅球の介在ニューロンは、胎生期のみならず、成体期においても新生され常に新たな神経回路を形成し続けている非常にユニークな特徴を持った系である。しかしながら、嗅球介在ニューロンの研究に関しては、成体で如何にして神経細胞が新生されるのかという分子機構の解析は、盛んに行われているが、新生神経細胞が如何にして神経回路に新たに付加されるのかという機構の解析は、殆ど行われていない。本研究では神経活動依存的な介在ニューロンの発達機構の解析を行った。まず、片鼻を遮断した新生仔のマウスにおいて、GFPを搭載したレンチウイルスによってラベルされた新生の嗅球介在ニューロンの形態を調べた。その結果、鼻を閉じた側の嗅球介在ニューロンでは、鼻を開いた側に比べて樹状突起の伸展が未発達であり、シナプス密度も減少していることが明らかになった。このことから、神経活動が嗅球介在ニューロンの樹状突起の発達とシナプス形成に必須であることが明らかになった。

次に、この嗅球介在ニューロンの神経活動依存的な発達の分子機構を解明するために、片側の鼻孔を閉じて匂い刺激を遮断したマウス嗅球と正常な嗅球とで発現量が変動する遺伝子について、DNAマイクロアレイ法を用いて探索した。その結果、膜蛋白質である5T4遺伝子の発現が、匂い刺激を遮断した嗅球で減少しているという結果が得られた。さらに、レンチウイルスを用いた強制発現の実験及び5T4ノックアウトマウスの解析から、5T4蛋

白質は、匂い刺激による神経活動の強弱に応じて、ニューロンの樹状突起の発達を制御していることが明らかになった。このことから、5T4分子を発現している嗅球介在ニューロンは、匂い刺激によって活動が盛んになるものほど、樹状突起の枝分れが促進され、より多くの他の神経細胞と接続することにより、情報の伝達効率を上げていると推測される。

#### 奈良医学会招待講演

##### ターゲットバリデーションとオミックス創薬科学

三重大学大学院医学系研究科 薬理ゲノミクス 教授 田中利男

ポストゲノムシーケンス時代のオミックス医学研究における中心的課題は、ヒト疾患病態機構や医薬品治療機構においてどの遺伝子が重要な役割を果たしているかをゲノムワイドに探索し、解明することである。そこで、脊椎動物であり多数の臓器別疾患モデル創成が可能で、ヒトとのゲノム相同性が約80%のゼブラフィッシュを活用することにより、マルチウェルプレートでのハイコンテンツアッセイを *in vivo* で実現できる独自のハイコンテンツ *in vivo* スクリーニングシステムを、世界で初めて構築する。この研究はすでに独自の多彩なヒト疾患モデル、オリジナルの *in vivo* イメージングプローブ、ゼブラフィッシュ用イメージングプログラム等の要素技術を開発しており、ヒト生活習慣病の多数の病態候補遺伝子やあらゆる大規模化合物ライブラリーに対して *in vivo* ハイスループットスクリーニングの革命的パラダイムを実現し、現在まで見落として来た新しい病態遺伝子やシイズ化合物を発見するシステムとなる。このオミックス医学スクリーニングシステムは、創薬スクリーニングにおいて最大のボトルネックになっている *in vivo* スクリーニングのスループットを革命的に向上するだけでなく、ハイコンテンツなフェノタイプアッセイと精密なオミックス解析を実現する。このシステム研究は、あらゆる大規模な生理活性食成分やケミカルライブラリーに対して *in vivo* の薬効だけではなく安全性のハイスループットスクリーニングをも実現する。(新産業創成研究拠点オミックス医学スクリーニングシステム・ホームページより転載)