

第554回北里医学会招待学術講演会

(H22.12.25)

細胞redoxセンサーTRPチャネルの機能と生理的意義

森 泰生 先生

(京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻
分子生物科学分野・教授)

Transient Receptor Potential (TRP) チャネルは、細胞表面において細胞内外環境のセンサー・トランスデューサーとして働く。このTRPチャネル群は様々な有機小分子のターゲットでもあり、創薬ターゲットとしても重要である。我々が世界に先駆け見出した、redox状態を感知するTRPチャネルに今回は注目し、それらの機能的解析と生理的意義に関する最新成果について紹介する。特に、TRPチャネルの炎症の発症・増悪及び酸素摂取調節における役割について述べる。

第555回北里医学会招待学術講演会

(H23.1.13)

中枢神経系におけるリーリングナル伝達系の機能
—形態学の観点から—

寺島 俊雄 先生

(神戸大学大学院医学系研究科・生理/細胞生物学講座・
神経発生学分野・教授)

リーラーマウスは1949年に米国ジャクソン研究所で発見されて以来、多くの発生学研究者の関心を引いたミュータントマウスである。1995年にリーラーマウスの原因遺伝子リーリンが同定され、同時にカハール・レチウス細胞にリーリンが発現することが証明された。およそ100年の間、その機能が不明だったこの大脳皮質の表層の特異な細胞が、大脳皮質形成に大きな役割を果たしていることが判明したわけである。その一方で、リーラーマウスに類似するいわゆるリーラフェノタイプマウスが1990年代に続々と発見された。Disabled-1 (Dab1) 欠損マウス (ヨタリ, スクランブラー), Apoer2/VLDLR二重欠損マウスなどである。このようなマウスの解析の結果、リーリングナル伝達系の全容が次第に明らかとなった。

今回のセミナーでは、リーリンおよびDab-1が脳の広範な領域で機能していることを形態学の観点から紹介したい。

第556回北里医学会招待学術講演会

(H23.1.14)

小児薬物治療の基本と医薬品開発

中村 秀文 先生

(国立成育医療センター・治験管理室長)

こどもは小さな大人ではなく、その薬物治療においては、発達による生物学的変化の影響を理解しておく必要がある。薬物動態パラメーターと血中濃度・効果副作用関係をもとに薬物投与量設計が行われるが、その概念・臨床的意味について分かりやすく説明し、発達による変化について具体例を挙げて解説する。さらに現場で一般的に行われている剤形変更の際の留意点についても紹介する。これらパラメーターや効果副作用についての情報を集め、現場で安心して薬を使えるようにするためには、臨床試験・治験を実施し、薬事法上の承認が得られていなくてはならない。成人で開発されていても小児では評価されていない薬剤が多く、また欧米に比べてドラッグラグも大きく、適用外使用や未承認薬使用が大きな社会問題とされている。これらの解決に向けての取り組みの最新情報についてもあわせて紹介する。

第558回北里医学会招待学術講演会

(H23.3.7)

遺伝子間相互作用も視野に入れたモデルマウスの提供

権藤 陽一 先生

(理研バイオリソースセンター新規変異マウス研究
開発チーム・チームリーダー)

理研では、ランダムに塩基置換を誘発する化学変異原ENUを用いて、標的遺伝子に点突然変異をもつ変異マウスを提供している (Nature Reviews Genetics 2008; 9: 803-10. www.brc.riken.jp/lab/mutants/jp/genedriven.htm)。標的領域にPCRプライマーを設計するだけで誰でも変異マウスを入手できる。ただし、提供する変異マウスは、標的遺伝子上の点突然変異以外に多数のENU誘発変異を持つので、6世代以上バッククロスを行ってから表現型解析に取りかかるのが常法となっている。そこで理研では、バッククロスは行わず、次世代シーケンシングの導入で標的変異に相互作用をもたらす変異の有無を直接同定するシステムも新たに提供している。

第559回北里医学会招待学術講演会

(H23.3.10)

再生医療の最前線

梅澤 明弘 先生

(国立成育医療研究センター
研究所生殖・細胞医療研究部・部長)

幹細胞には、体性幹細胞のみならず、多能性幹細胞としてES細胞、iPS細胞が存在している。この幹細胞研究は、マウスから研究が始まり、現在はヒトにおける幹細胞研究が飛躍的に進んでいる。骨髄間質、羊膜、月経血を用いたヒト幹細胞製剤が筋ディストロフィー・モデル動物への治療に用いることが可能である (Hum Mol Genet 2011; 20: 235)。また、表面糖鎖 (Genes Cells 2011; 16: 1) およびエピゲノム (PLoS One 2010; 5: e13017) の網羅的解析が、再生医療に用いる多能性幹細胞に対する評価系として有効であった。これらの基盤研究・前臨床研究により、「夢の医療」から「現実の医療」としてスタートした。

第560回北里医学会招待学術講演会

(H23.5.23)

プロテオーム解析から見出した新規ヘッジホッグ・シグナル関連分子、AKAP11の脳発生過程での役割

青戸 一司 先生

(Stowers医学研究所
(アメリカ合衆国, カンザスシティー)・研究員)

Hedgehog (Hh) signalingの機能異常はヒトの先天性奇形、代謝疾患及び腫瘍をおこす。機能消失により顎顔面、脳及び手足に異常を示す全前脳症、Gorlin症候群、Grieg症候群を発症する。また、すべてのヒト腫瘍の1/3ではHh signalingが機能亢進していることが知られている。このようなことから、Hh signalingの厳密な制御は正常組織発生に重要である。しかしながら、Hh signalingに係わる複合体分子の全体像は十分にはわかっていない。そこで我々は、新規Hh signaling複合体 (Hedgehogome) を単離するために、プロテオーム解析を行った。本日は我々が新規に単離したA Kinase Anchoring Protein (AKAP11) について報告する。AKAP11はHh signalingの受容体Patched1と、Hh transducer, Smoothenedに結合して、PKAによるリン酸化を調節し、脳神経管発生において細胞死とHh signalingの活性を制御することを見出した。

第562回北里医学会招待学術講演会

(H23.5.25)

Diabetes as an Endoplasmic Reticulum Disease

浦野 文彦 先生

(Associate Professor,

University of Massachusetts Medical School)

近年、小胞体ストレスと呼ばれる細胞内ストレスが、慢性疾患の病理に重要である事が、遺伝学、分子生物学の進歩によって、明らかになってきた。糖尿病の進展における膵臓ベータ細胞の機能不全、細胞死や、パーキンソン病などの神経変性疾患における神経細胞死などが、その代表である。小胞体ストレスを理解する事は、これら疾患の病態の理解につながり、さらには新しい治療法の開発へとつながるだろう。小胞体ストレスシグナリングは、小胞体ストレスを解消するために活性化される細胞内情報伝達機構である。われわれは、この小胞体ストレスシグナリングは、諸刃の刀であると考えている。つまり、小胞体内のhomeostasisを保つだけでなく、ときに細胞死を引き起こす役割を持っているという考えである。本講演では、小胞体ストレスとは何か、また、なぜ小胞体ストレスシグナリングは諸刃の刀なのか、という事に焦点をおくことによって、小胞体ストレスが糖尿病の病理に重要である事を、医師、医学研究者の方々に少しでも理解していただきたい。

第563回北里医学会招待学術講演会

(H23.6.6)

認知療法はなぜ効くか

大野 裕 先生

(独立行政法人 国立精神・神経センター認知行動療法センター・センター長)

認知療法(認知行動療法とも呼ばれる)は、認知に焦点を当てることで感情の動揺や適応的でない行動を修正する短期の構造化された精神療法であり、気分障害や不安障害、精神病性障害などに効果が確認されているものである。今回は、認知療法の効果の背景にどのようなメカニズムが考えられ、日常臨床にどのようにしていかしていけるかについて検討する。