



第一回 若手研究発表会

日時:平成21年2月6日(金)

16時~18時30分

会場:医学部第一会議室

蔵本キャンパスの若手研究者が、専門分野の枠を越えて一同に会し
日頃の研究成果を発表します。院生、若手研究者は多数ご参集下さい。

医科学

前川 洋一 (生体防御医学・准教授)
「免疫細胞の細胞傷害活性を制御する Notch シグナル」
坂根亜由子 (分子病態学・助教)
「Rab 低分子量 G 蛋白質による高次神経機能制御」

口腔科学

井澤 俊 (顎顔面矯正学・助教)
「樹状細胞における RANKL/Fas シグナルクロストークを介した
関節リウマチ骨破壊機構の解明」
日浅 雅博 (生体材料工学・助教)
「TACE による樹状細胞及び破骨細胞の分化制御機構」

薬科学

石田 竜弘 (薬物動態制御学・准教授)
「リポソームをプラットフォームにした DDS 開発研究」

栄養生命科学

奥村 裕司 (生体栄養学・准教授)
「II 型膜結合型セリンプロテアーゼ MSPL/TMPRSS13 の活性化と生理機能
解析:高病原性トリインフルエンザウイルスの活性化機序を中心に」

保健科学

久保 均 (画像情報医学分野・准教授)
「過偏極による感度上昇を利用した ^{13}C NMR 測定と細胞代謝のリアルタイム評価」

懇親会

時間:18時30分~

会場:KURA-LA

参加費:無料

お申込み・お問合せ 医療教育開発センター

内線:9104 e-mail:kaihatsu@basic.med.tokushima-u.ac.jp

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部



徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
第一回 若手研究発表会
プログラム

平成 21 年 2 月 6 日 (金)

16:00~18:30

医学部第一会議室

はじめに

大学院HBS研究部では今回初めて日頃の研究成果を発表する若手研究発表会を開催します。本研究部は平成16年4月に医科学教育部、栄養生命科学教育部、口腔科学教育部、薬科学教育部の全教員がサイエンスマインドの下に結集し、全国でも類をみない生命科学系における統合された大学院として創設されました。平成20年度からは保健科学教育部がこれに参画し、医療に関連する3学部5教育部体制として健康生命科学（ヘルスバイオサイエンス）における質の高い専門性と独自性を大きな目標に掲げて運営されています。蔵本キャンパスの大学院では分野を横断した幅広い専門知識を持つ優れた研究者・医療人の育成とチーム医療の確立を目指した取り組みがなされています。若手研究者の皆さんは日夜、実験室での実験・研究・セミナーなどで多忙とは思いますが、この交流を通して専門の異なる他の教育部の院生や教員とごつくばらんに話をし、新しい交流の輪を広げる機会にして戴きたいと考えています。

平成21年2月

大学院ヘルスバイオサイエンス研究部長 林 良夫

Program

- 16:00 開会
HBS 研究部長挨拶
- 研究発表(発表 15 分、質疑応答 5 分)
- <医科学> 座長：分子病態学・教授 佐々木卓也
- 16:05 1. 「免疫細胞の細胞傷害活性を制御する Notch シグナル」
生体防御医学・准教授 前川 洋一
- 16:25 2. 「Rab 低分子量 G 蛋白質による高次神経機能制御」
分子病態学・助教 坂根亜由子
- <口腔科学> 座長：口腔顎顔面矯正学・教授 田中 栄二
- 16:45 3. 「樹状細胞における RANKL/Fas シグナルクロストークを介した関節リウマチ骨破壊機構の解明」
口腔顎顔面矯正学・助教 井澤 俊
- 17:05 4. 「TACE による樹状細胞及び破骨細胞の分化制御機構」
生体材料工学・助教 日浅 雅博
- 17:25 休憩
- <薬科学> 座長：分子薬物学・教授 福井 裕行
- 17:30 5. 「リポソームをプラットフォームにした DDS 開発研究」
薬物動態制御学・准教授 石田 竜弘
- <栄養生命科学> 座長：生体栄養学・教授 二川 健
- 17:50 6. 「II 型膜結合型セリンプロテアーゼ MSPL/TMPRSS13 の活性化と生理機能解析：高病原性トリインフルエンザウイルスの活性化機序を中心に」
生体栄養学・准教授 奥村 裕司
- <保健科学> 座長：放射線理工学・教授 前澤 博
- 18:10 7. 「過偏極による感度上昇を利用した ^{13}C NMR 測定と細胞代謝のリアルタイム評価」
画像情報医学分野・准教授 久保 均
- 18:30 閉会、懇親会（1 階 KURA-LA）

Abstract

1. 「免疫細胞の細胞傷害活性を制御する Notch シグナル」 前川 洋一

生体は免疫システムのもつ細胞傷害活性により細胞内感染性微生物やがんの脅威に対応している。細胞傷害活性は自然免疫系ではナチュラルキラー細胞によって、獲得免疫系では CD8 陽性 T リンパ球によって担われているが、これらの細胞のエフェクター機能制御の分子機構に関しては未だに不明な点が残されている。私たちは細胞系譜決定に関与する Notch シグナルがこれら細胞傷害活性を担う細胞群の機能を制御していることを明らかにしてきた。CD8 陽性 T リンパ球でのみ Notch2 遺伝子を欠くマウスでは細胞内感染性原虫である *Trypanosoma cruzi* 感染に対しより感受性となった。また同マウスは実験的に接種した腫瘍の増大が対照群と比較してより顕著であった。本会では、これらの結果を中心として、獲得免疫系での細胞傷害性 T リンパ球機能における Notch シグナルの役割について紹介する。

2. 「Rab 低分子量 G 蛋白質による高次神経機能制御」 坂根亜由子

高次神経機能は、多数の神経細胞が互いにシナプスを形成してネットワークを構築するとともに、個々のシナプス間での情報伝達が微調整されることによって成立する。後者の調節機構としては神経伝達物質を含むシナプス小胞の輸送の制御が重要となってくる。私共はこれまで代表的な小胞輸送制御系のひとつとして知られている Rab ファミリー低分子量 G 蛋白質 (Rab) のメンバーである Rab3 とその関連蛋白質がシナプス小胞輸送の調節を介して神経伝達物質の放出の量やタイミングを制御しており、この機構が高次神経機能を支えていることを示している。実際、Rab3 系の遺伝子異常が原因で高次神経機能に破綻を呈した疾患も複数見出されており、Rab3 系による調節機構の重要性は疾患レベルでも証明されている。一方、最近、私共はシナプス形成における神経突起の伸長に関わる Rab に注目し、その関連蛋白質を同定することに成功しており、これらの分子が細胞骨格系制御分子群とのクロストークによって神経突起の伸長を制御していることも明らかにしつつある。本発表会では、高次神経機能の基盤となる Rab とその関連蛋白質の機能と作用機構についての最近の私共の知見を紹介したい。

3. 「樹状細胞における RANKL/Fas シグナルクロストークを介した関節リウマチ骨破壊機構の解明」

井澤 俊

本研究は RA の自然発症モデルとして知られている MRL/lpr マウスの樹状細胞(DC)の機能を詳細に解析し、RANKL シグナルを介した DC の活性化・維持機構を明らかにした上で、MRL/lpr マウスに RANKL 刺激により活性化した DC を移入することによる関節病変への影響について検討した。MRL/lpr マウスの脾臓およびリンパ節において対照マウスと比較して DC 細胞数の有意な増加が認められ、特に Myeloid DC の割合が増加していた。一方、MRL/lpr マウス由来の DC を RANKL で刺激すると DC の活性化および NF- κ B の発現が亢進した。さらに、RANKL 刺激 DC を MRL/lpr マウスに移入すると骨破壊を伴う RA 病変の増悪が観察された。したがって、MRL/lpr マウスの RA 病態形成に DC の機能異常が重要な役割を果たしていることに加え、DC の末梢での維持機構に RANKL および Fas シグナルのクロストークが関与していることが示唆された。

4. 「TACE による樹状細胞及び破骨細胞の分化制御機構」 日浅 雅博

骨髄腫は骨破壊とともに腫瘍・感染免疫の低下を示すため、破骨細胞(OC)形成を抑制し樹状細胞(DC)を誘導する治療法の開発が重要な臨床課題である。単球は M-CSF+RANKL により OC へ、GM-CSF+IL-4 により DC へと分化する。我々は、GM-CSF+IL-4 により M-CSF+RANKL の存在下でも単球からの OC 分化が抑制され、DC が形成されることを見出した。そこで、GM-CSF+IL-4 が OC 分化を抑制し DC を形成する機序を明らかにする事を本研究の目的とした。GM-CSF+IL-4 により単球上の M-CSF 受容体(M-CSFR)発現は減少し、上清中の M-CSFR は増加した。GM-CSF+IL-4 は TNF α converting enzyme (TACE)活性を増加させた。TACE 阻害は GM-CSF+IL-4 による M-CSFR の shedding を抑制し、GM-CSF+IL-4 により抑制された M-CSF+RANKL の OC 誘導を回復させ、DC 分化を抑制した。OC 分化に必須の M-CSF シグナルが TACE による M-CSFR の shedding により遮断され、単球から OC への分化が抑制されるという新規機序が明らかとなった。

Abstract

5. 「リポソームをプラットフォームにした DDS 開発研究」 石田 竜弘

抗がん活性を有する低分子化合物(抗がん剤、siRNA など)の薬理効果を最も強く発揮させるためには、化合物を作用部位(腫瘍組織)に必要な量だけ、必要な時間継続的に作用させる必要がある。しかし、通常の投与方法では、投与された薬物が腫瘍組織のみならず正常組織にも分布するため、副作用の発現が問題となる。このような背景から、化合物を「必要なときに、必要な組織(細胞)に、必要な量だけ送達する」事を可能にする DDS の開発が精力的に進められており、我々の研究室でもナノキャリアの一つであるリポソームをプラットフォームにした抗がん剤・siRNA のデリバリーシステムの開発を精力的に推進している。最近我々は、腫瘍内の微小環境を人為的に制御することで、抗がん剤および抗がん活性を有する siRNA を含有したリポソームの腫瘍内移行性を改善し、高い抗腫瘍効果を獲得することに成功した。本発表では、リポソームの腫瘍内移行性改善メカニズムも含め、本戦略の有用性について報告する。

6. 「II 型膜結合型セリンプロテアーゼ MSPL/TMPRSS13 の活性化と生理機能解析:高病原性トリインフルエンザウイルスの活性化機序を中心に」 奥村 裕司

膜結合型プロテアーゼによる細胞膜上でのタンパク質分解反応は、細胞・個体の機能制御に重要な役割を果たすことが示唆されている。今回、我々が新たに同定に成功したプロテアーゼ、MSPL/TMPRSS13 は、Multi-basic 切断シグナルを特異的に認識する唯一の II 型膜結合型酵素であり、生理/病原活性物質の活性化スイッチとして働くことと推定している。この基質特異性から、高病原性鳥インフルエンザウイルスの外膜糖タンパク質(HA)の processing を検討した。MSPL/TMPRSS13 は、Furin 切断認識配列を有する H5N1 型(RKRR 型) や H7N1 型(RKKR 型)のみならず、これまで切断酵素が不明とされていた H5N2 型(KKKR 型)の HA も効率よく切断した。更に、切断を受けた HA が膜融合活性を示すことを、細胞培養系で初めて証明した。以上の結果は、MSPL/TMPRSS13 が高病原性鳥インフルエンザウイルス活性化酵素として機能し、ウイルスの感染増悪に関与する一方、感染防御の標的分子としての可能性を示唆した。

7. 「過偏極による感度上昇を利用した ^{13}C NMR 測定と細胞代謝のリアルタイム評価」 久保 均

臨床における画像診断の有用性は周知のとおりであるが、近年は単なる形態学的診断のみばかりでなく様々な生体の機能診断が可能になりつつある。中でも磁気共鳴(MR)装置を用いた画像診断は、放射線被曝もなく多様な情報を画像化できるため急速に進歩している。この一般臨床では ^1H を測定対象とする MR 装置で ^{13}C を測定することにより、今までは得られなかった組織や細胞の代謝状態を直接可視化できることとなり、疾患の早期発見や治療効果判定、あるいは新たな生体機能の発見など従来にない画像診断が期待される。しかし、通常の ^{13}C 測定では非常に感度が低く、画像化が不可能である。そこで、我々は感度を数千倍まで向上させることができる過偏極技術を用いた ^{13}C 測定技術の開発および本技術を用いた細胞代謝の観察技術の開発を行っている。本研究は基礎実験の段階であるが、将来的には *invivo* 測定への応用を検討している。