

平成二十五年度

## 主陵会学術振興会研究助成・褒賞

〈学術賞〉

CAMP 依存的なGATTA-6分解経路は、  
JNKシグナル伝達経路とリンクしている



薬学部・分子生物薬学講座  
助教

牛 島 弘 雅

GATTA-6は、消化管や心臓において特異的に発現している転写因子であり、それらの臓器の形成や分化の進行に必須の因子である。消化器系の癌ではその発現量が著しく亢進しており、抗癌剤耐性に寄与しているなど、腫瘍増悪因子としての一面も知られている。しかしながら、GATTA-6の発現及び分解などの代謝回転がどのように調節されているのか、これまでのところほとんど分かっていない。我々の研究室では、cAMP(サイクリックAMP)がGATTA-6の分解を誘導することを発見し、その詳細なメカニズムを報告してきた。本研究では、この分解経路に関わるキナーゼの探索及びその分子機構の解明を目的として、95種類のキナーゼ阻害剤を用いてスクリーニングを行ったところ、c-Jun N-terminal kinase (JNK)などのセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤がcAMP

依存的な分解を抑制することがわかった。また、JNKシグナル伝達経路を活性化する anisomycin を作用させると、核内及び細胞内全体のGATTA-6が、cAMPによる分解に比べて短時間で減少した。さらに、核外輸送タンパク質CRM1の機能を阻害すると、GATTA-6の分解は抑制された。本研究の結果から、cAMP依存的なGATTA-6分解にJNKが関与することを示し、このシグナル伝達経路が活性化されるとGATTA-6の核外移行と分解の両方が亢進するという新たな機構の存在を確認することができた。JNKシグナル伝達経路は小胞体ストレス応答やアポトーシスに関わる経路であり、抗癌剤の標的経路としても注目されている。このシグナルの活性化によって癌細胞のGATTA-6の局在及び発現量を調節できる可能性が考えられる。

〈学術賞〉

歯周炎症の促進はIL-1βとIL-6の相乗作用によって誘導される



歯科保存学講座  
歯周療法学分野

澤 田 俊 輔

IL-1βやIL-6などの炎症性サイトカインは、慢性炎症性疾患の病態を制御することが知られている。しかしながら、特に歯周炎を標的とした複数のサイトカイン刺激による病態メカニズムは明らかにされていない。我々は、過去に歯肉線維芽細胞(HGF)にはIL-6受容体(IL-6R)が十分存在しないため、細胞膜上のgp130がIL-6のシグナルを伝達する役割を担っていることを報告した。すなわち、IL-6は可溶性IL-6R(sIL-6R)と複合体を形成し、gp130を介してシグナル伝達系を活性化させる。本研究では、歯周炎症の病態機序の一端を明らかにすることを目的とし、IL-1βとIL-6の相互作用によるHGFへの影響をin vitroで検討した。その結果、IL-1βがHGFにおけるIL-6産生を有意に亢進すると同時に、gp130の発現をも亢進することが示された。また、マクロファージ様細胞THP-1をIL-6で刺激する

とsIL-6Rを産生することが明らかになった。事実、HGFにおいてIL-1β前処理を行うことにより、IL-6/sIL-6によるシグナル伝達系が相乗的に亢進し、様々なサイトカインやプロテアーゼの産生が亢進された。これらの結果より、IL-1βとIL-6はgp130を介したシグナル系の亢進によって、歯周炎症増悪カスケードを相乗的に誘導することが示された。炎症果においてHGFはマクロファージとIL-6/sIL-6Rを介した細胞間クロストークを行っている可能性が示唆される。今後は、IL-1β、IL-6、gp130などの複数因子を標的とし、より効果的な歯周炎症制御法の構築が期待される。

シグナル伝達系を有意に亢進する

## 〈学術賞〉

インスリン分泌における  
ヘパラン硫酸 3-O-硫酸基修飾酵素-1 の関与



薬学部  
臨床医化学講座  
高橋 巖

高橋 巖

機能性高分子多糖であるヘパラン硫酸は、細胞膜表面や細胞外基質に存在し、生理活性物質と相互作用することでシグナル伝達を調節し、適切な時期と場所で、細胞分化や形態形成、細胞増殖などを制御している。ヘパラン硫酸の機能の主体は糖鎖骨格上に施された各種硫酸基であり、ヘパラン硫酸生成過程でグルクロン酸とニアセチルグルコサミンが20から150ほど繰り返された直鎖の糖鎖骨格上の2-, 6-, 3-O位へ硫酸基が修飾される。特に、O-硫酸基修飾酵素により施された糖鎖骨格上の多様な硫酸基微細構造が生理活性物質との特異的・選択的な結合を規定する。本研究は、生体内で唯一のインスリン分泌器官である膵臓ランゲルハンス島β細胞(膵β細胞)に存在するヘパラン硫酸の硫酸基が、膵β細胞の機能にどのような役割を果たしているのか解明することを目的とした。

マウスから単離した膵臓ランゲルハンス島やマウス膵β細胞由来の培養細胞に、ヘパラン硫酸の硫酸基修飾阻害剤を添加し、インスリン分泌能や細胞増殖活性を測定したところ、ランゲルハンス島ではインスリン分泌障害が認められた。また、マウス膵β細胞由来培養細胞系でもインスリン分泌障害や細胞増殖抑制効果が認められた。さらに、ヘパラン硫酸のニアセチルグルコサミンの3位へ硫酸基を修飾する3-O-硫酸基修飾酵素-1をRNA干渉法によりノックダウンすると、グルコース刺激インスリン分泌のみが障害され、細胞増殖は抑制されなかった。従って、ヘパラン硫酸の3-O-硫酸基がグルコース刺激インスリン分泌機能の維持に選択的に関与することが明らかとなった。

## 〈学術賞〉

歯周靭帯由来血管内皮前駆細胞様細胞におけるTGF-βによるSmad1/p38 MAPK経路を介した増殖抑制ならびに平滑筋細胞分化誘導



生化学講座  
細胞情報科学分野  
吉田 茉莉子

吉田 茉莉子

今回我々は、Transforming growth factor-β (TGF-β) が、歯周靭帯periodontal ligament (PDL) 由来SCDC2細胞の増殖や血管内非細胞(EC)および平滑筋細胞(SMC)分化に及ぼす影響について調査した。さらに、TGF-β誘導性のSmad2/3シグナルならびにp38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) シグナルがこの細胞の増殖・分化にどのように影響するかについて調査した。

TGF-βは、濃度依存的にSCDC2細胞の増殖を抑制した。また、TGF-βが濃度依存的にECマーカーの発現を抑制することや、SMCマーカーの発現を誘導することが明らかになった。加えて、TGF-βは、SCDC2細胞におけるSmad2/3やp38 MAPKのリン酸化を誘導することが判明した。次に、SCDC2にSmad7を過剰発現させてSmad2/3シグナルを阻害したところ、TGF-βによる増殖抑制効果は完全に解除された。しかし、p38 MAPKの特異的阻害剤SB 203580では、このTGF-βによる増殖抑制効果は解除されなかった。一方、TGF-βによるECマーカーTie2の発現抑制効果

はSB 203580により解除されたが、Smad7では解除されなかった。これとは対照的に、TGF-βによるSMCマーカーの発現誘導効果はSmad7の過剰発現により抑制されたが、SB 203580では解除されなかった。興味深いことに、TGF-β誘導性のSMCマーカーの発現誘導は、Abrobiaat growth factor (FGF) 処理により解除された。以上の結果から、TGF-βで誘導されるSCDC2細胞の増殖抑制効果はSmad2/3を介していることが示唆された。また、TGF-β誘導性のSmad2/3シグナルによりSMC分化が誘導される一方、TGF-β誘導性のp38 MAPKシグナルによりEC分化が抑制されることが示唆された。また、このTGF-βによるSCDC2細胞のSMC分化誘導効果がFGFにより解除されることから、このTGF-βにより認められるSMC様分化は完全分化ではなく、初期分化である可能性が示唆された。これらの研究成果は、PDL周囲組織の再生に必要な局所の血液循環を改善するCell Therapy確立のために役立つ重要な研究基盤であると期待される。



〈共同研究〉  
腹腔鏡下スリーブ状胃切除後のGLP-1動態と  
非アルコール性脂肪性肝疾患に対する効果



外科学講座

内科学講座消化器・肝臓内科学分野

大 淵 佐々木 章 徹  
若 林 剛  
黒 田 英 克  
滝 川 康 裕

肥満を基盤に発症する非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はわが国で最も頻度の高い肝疾患となり、その中で非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は国内に400万人の患者がいると推測されている。NAFLDの10-30%が肝硬変に進行し、肝臓の発症を増加させることから、病態解明や治療法の確立が急務である。NASHの有病率は、BMI 30kg/m<sup>2</sup>以上で25%、40kg/m<sup>2</sup>以上で70%と報告され、肥満度とNASHの頻度は相関している。単純性脂肪肝からNASHへと病態が進行する機序としてメタボリックシンドロームによってもたらされた肝細胞の脂肪化を基盤に、炎症・線維化反応が惹起される病因为報告されており、この要因として酸化ストレスは重要である。酸化ストレスは、細胞内脂肪蓄積プロセスにも影響を与えることも報告されている。また、2型糖尿病病における各種終末糖化産物とNASH

との関連が報告されている。本研究の目的は、「高度肥満症 (BMI 35+ 肥満随伴疾患) に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 (LSG) は術後にグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) を上昇させ、糖・肝代謝を改善させる」という仮説を検証することである。LSG後のNAFLDの改善を、腹部CTによる肝容積、超音波音響放射圧による肝実質硬度、肝生検による病理組織学的検査から定量的に評価し、GLP-1の腔外作用が肝代謝に及ぼす効果を解析する。また、LSGは身体代謝を改善させ、酸化ストレスと糖化ストレスを軽減できることを予測し、NASHに対するLSGの効果と肝組織像を解析する。酸化ストレスと糖化ストレスを軽減できる可能性のあるLSGのNASHに及ぼす効果の検討は、国内外で報告がなく、治療法確立の点から新知見を提供できる重要な研究と考える。

〈共同研究〉  
抗炎症能力を増強した間葉系幹細胞をデバイスとする  
新たな歯周組織再生療法の確立



歯科保存学講座 歯周療法学分野  
生化学講座 細胞情報科学分野  
歯科保存学講座 歯周療法学分野

澤 田 俊 輔  
佐々木 大 輔  
帖 佐 直 幸  
石 崎 明  
八重 柏 隆

歯周病は慢性的に炎症が持続する疾患である。疼痛等の自覚症状の無いままに歯槽骨が徐々に吸収し、気がついたときには抜歯を余儀なくされるケースも少なくない。また歯周病と全身との関係も重要視されている。成人罹患率が非常に高く、国民を悩まして歯周病を効率的に抑制制御し、失われた歯周組織の再生を効果的に促す新規治療法の確立は、誰もが求めている重要な課題である。

歯周組織炎症の病態は、インターロイキン (IL)-1やIL-6に代表される様々な炎症性サイトカインが複雑に絡み合うカスケードによって制御されている。我々は過去に、IL-1βで歯肉線維芽細胞を刺激すると、IL-6の刺激伝達分子である膜貫通型タンパク gp130の発現が亢進されることを報告した。さらに、シグナル系と相応してプロテアーゼ等の組織破壊因子が

増強された。これらの結果をもとに、本研究では、IL-1βとIL-6のアンタゴニストをタンデムに結合した新規の抗炎症タンパクの開発を実施する。同時に、炎症部位にホーミングするといわれる間葉系幹細胞 (MSC) にこの抗炎症タンパクを過剰発現させ、これを cell deviceとして炎症性骨欠損部位に対する新規アプローチ法の基礎的研究を行う。また、抗炎症効果や歯周組織再生効果の形態的・機能的評価を *in vivo* imaging system により容易に検討する為、GFP発現蛍光マウス由来のMSCを用いる。

MSCがホーミング先で抗炎症タンパクを発現することによって、MSC自身のもつ抗炎症効果や骨芽細胞分化能に抗炎症効果が加わるため、より効果的な組織修復を伴った歯周病治療の開発が期待される。

〔共同研究〕  
紫外線誘発白内障の発症機序の解明と治療薬の探索



薬学部 薬剤治療学講座  
眼科学講座

三部 橋爪公平 篤  
黒坂 大次郎



生理学講座 病態生理学分野 深見秀之  
補綴・インプラント講座 小林琢也  
生理学講座 病態生理学分野 佐原資謹  
超高磁場MRI診断・病態研究部門 佐々木真理

〔共同研究〕  
味覚と嗅覚の認識に関与する脳部位の探索：  
7 Tesla MRIを用いたfMRI解析

白内障は水晶体が混濁する疾患で、失明の原因疾患の一つとして知られている。現在、白内障の有効な薬物治療法は確立されておらず、外科的治療が第一選択となっている。白内障の主な原因は加齢であるが、その他にも様々な因子が白内障の発症に影響する。その一つに紫外線があり、紫外線は皮質白内障の発症率を増加させる。一方、近年の分子生物学の進歩により、水晶体構造タンパク質である $\alpha$ -クリスタリン( $\alpha$ -Aクリスタリンおよび $\alpha$ -Bクリスタリン)遺伝子の点変異あるいは欠損変異が白内障の発症原因であることが分かっている。また、ストレス下で遺伝子発現を調節する熱ショック転写因子(HSF)の遺伝子変異が、白内障の発症原因であることも分かっている。しかし、殆どの研究は、遺伝子欠損マウスを用いて、通常の状態

で発症する白内障を検討したもので、

紫外線などのストレスを与えた場合での白内障発症に対する $\alpha$ -Aクリスタリン、 $\alpha$ -BクリスタリンあるいはHSF等の遺伝子欠損の関与は検討されていない。

我々の研究グループでは、HSFファミリーの一つであるHSF1遺伝子を一方だけ欠損しているヘテロ接合体マウス(HSF1<sup>+/−</sup>)において、野性型マウス(HSF1<sup>+/+</sup>)と比較して紫外線誘発白内障が発症しやすことを明らかにしている。HSF1<sup>+/−</sup>マウスは、紫外線などのストレスを与えない限り、白内障を発症しないことから、このマウスは紫外線などの外的ストレス誘発の白内障モデルになると考えられる。今後、このモデルを用いて、紫外線誘発白内障の発症機序解明および白内障の発症予防物質、あるいは治療薬の探索を行う予定である。

我々が食事として摂取した食べ物や飲み物は味覚受容器をはじめとして鼻腔にある嗅覚受容器および口腔内の体性感覚受容器を刺激する。これら受容された情報は中枢で統合され風味として認識されると考えられている。一九九〇年代後半に味覚および嗅覚受容器が発見され、末梢における味覚・嗅覚受容機序の解明には大きく進歩した。その一方で、味覚および嗅覚の認識に関与する中枢神経回路については、他の感覚種と比べ依然として不明な点が多い。

我々が食事として摂取した食べ物や味覚を調べる方法である。しかし、味覚や嗅覚では視覚などに比べて、刺激によるBOLD信号の上昇が小さく、その質の識別や強さの認識など解明されていない点が多い。ましてや、味覚情報と嗅覚情報が統合されて生じる感覚である風味については、ほとんど研究の手が及んでいない。

岩手医科大学に導入されている7 Tesla MRIでは、従来のMRIと比較してS/N比が格段に高く、解像度の高い画像が得られる。そこで本研究では、味覚、嗅覚刺激に反応する脳部位を7 Tesla MRIを用いて調べること、味覚と嗅覚認識に関与する神経回路ならびにその認識機構を明らかにする。さらに、味覚や嗅覚が統合して認識される風味の認識機構を明らかにする予定である。

に伴う脳血流量の増加を信号 (blood oxygenation level dependent; BOLD



(共同研究)  
ポリペプチド系抗生物質アジュバントによる  
子宮頸がん経鼻ワクチンの開発



微生物学講座 感染症学・免疫学分野  
産婦人科学講座

吉野直人  
利部正裕

子宮頸がんの原因ウイルスはヒトパピローマウイルス (HPV) であることから、子宮頸がんを予防する戦略として HPV ワクチンの開発が行われている。現在実用化されているワクチンは筋肉内接種で注射による痛みを伴い、日本国内では子宮頸がんワクチン接種による副反応で、失神以外に「四肢運動能力低下」や「歩行不能」なども報告されている。

HPV は殆ど性行為で感染するため粘膜組織での感染防御が効果的であるが、粘膜組織での有効な防御免疫を誘導するためには効果的なアジュバントが必要である。本研究はワクチンアジュバントとしてポリペプチド系抗生物質を使用する。既に、我々はポリペプチド系抗生物質が新規粘膜アジュバントとして安全かつ効果的であることを報告している (Yoshino et al. Plos ONE 2013 e61643)。近年、腫瘍薬剤で

処理し経腔で HPV16E7 を腫瘍抗原として持つマウス癌細胞を接種することで動物モデルを作成できることが報告され、HPV 特異的粘膜免疫の解析が可能となった。経鼻免疫により、注射によるワクチン接種では誘導されない粘膜組織での特異的細胞傷害性 T 細胞を誘導できる可能性があることは大きな特色である。さらに、粘膜免疫の賦活化はオーラルセックスが原因と考えられる頭頸部がんや食道がんなどの消化器、呼吸器粘膜に対する効果も期待される。

本研究では動物モデルを用い、感染症ワクチン開発の視点にがん免疫の特異性を加味することで独創的な次世代がんワクチンを創造するとともに、非侵襲性経粘膜がんワクチンを開発することで注射針による痛み/恐怖から人々を解放し苦痛を軽減することになると考えられる。

### 総会・学術講演会等ご案内の 主陵会報への掲載について

主陵会・医学部同窓会・歯学部同窓会の各支部・同期会等において支部総会・同期会、学術講演会等(他の支部・卒期であっても主陵会員であれば参加ができる学術講演会等を含む)のご案内を主陵会報に掲載できますので、どうぞご利用下さい。

なお、主陵会報の発行時期及びその原稿締め切り日は、次のとおりです。

発行号	発行日(予定)	原稿締め日
1月号	1月15日	11月20日
4月号	4月15日	2月20日
7月号	7月15日	5月20日
10月号	10月15日	8月20日

### 岩手医科大学総合移転整備事業 募金状況報告

- ・総合移転整備計画第二次事業募金
- ・募集期間;平成21年6月~平成26年5月  
(目標額;40億円)
- ・これまでの募金累計額  
(平成25年6月30日現在)

区分	申込件数	募金金額(円)
主 陵 会	471	380,672,000
在 学 生 ご 父 母	192	170,140,000
役 員 ・ 名 誉 教 授	40	70,910,000
教 職 員	118	18,735,000
在 学 生	1	100,000
一 般	120	428,442,922
合 計	942	1,068,999,922

ご寄附に関するの照会先

岩手医科大学企画調整課

TEL 019-651-5111 内線 7022