

第7回

大阪府立大学獣医学専攻・大阪府立成人病センター 合同セミナー (獣医学専攻オープンセミナー (3))

日時：2009年11月20日(金)

時間：午後5時00分から6時10分

場所：りんくうキャンパス 第4講義室

(獣医学専攻オープンセミナー(2)に引続いて行います。)

演題

1. 高橋克仁先生 (成人病センター 病態生理学部門)
演題：ウイルス工学を応用したがん細胞標的医薬の開発；
肉腫、中皮腫、がん幹細胞の標的化
2. 三好淳先生 (成人病センター 分子生物学部門)
演題：細胞接着因子 Nectin/Necl ファミリーの病態生理

「セミナー終了後の懇親会の案内」

場所：りんくうゲートタワー25階「だんらん」当日6時30分から

予算：一人5,000円(当日徴収)

参加希望者：山手まで連絡願います(11月13日まで)

院生・学部学生・教員へ：成人病センターとはこれまでに6回の合同セミナーを開催しています。りんくうキャンパスへの移転も落ち着き、第7回を開催いたします。現在2件の共同研究がセンターとの間で進んでいますが、共同研究の更なる発掘や研究方針の相談など、異なる分野の先生方と触れ合える良い機会ですので、気楽に参加してください。また、懇親会への参加も願います。

世話係：山手丈至 (獣医病理学教室)

(電話：072-463-5334 内線 2436 ; yamate@vet.osakafu-u.ac.jp)

要旨：

ウイルス工学を応用したがん細胞標的医薬の開発；肉腫、中皮腫、がん幹細胞の標的化
大阪府立成人病センター研究所・病態生理学部門・部長

高橋 克仁

がんには、体の表面や内臓などの上皮にできる「癌」とそれ以外の骨や筋肉、臓器の間質などにできる「肉腫」、胸膜や腹膜表面の中皮から発生する「中皮腫」があります。肉腫は多彩で小児期にもあり、動物にも多く発生する難治腫瘍です。中皮腫は、アスベストが体内に入ってから10～50年たって発症します。いずれも悪性固形腫瘍全体の2%（肉腫）と0.4%（中皮腫）と患者数が少ないため、治療法の研究が遅れています。最近、私たちのグループは単純ヘルペスウイルスの病原性を無くして「肉腫」や「中皮腫」、「消化管間質腫瘍（GIST）」などの特定の腫瘍細胞だけで増殖し、細胞を破壊できるように遺伝子改変した単純ヘルペスウイルスを開発しました。新しいがん細胞標的医薬としての製剤化のプロセスと今後の展望について発表します。細胞接着因子Nectin/Neclファミリーの病態生理

細胞接着因子 Nectin/Necl ファミリーの病態生理

大阪府立成人病センター研究所・分子生物学部門・部長

三好 淳

ヒトの体内では細胞間と細胞内でシグナルが伝達されており、これらのシグナル伝達の異常は種々の疾病の原因になっている。細胞間シグナルはホルモンやサイトカインなどの液性の細胞外生理活性物質、細胞と細胞との間の接着、あるいは細胞と細胞外基質との間の接着によって伝達される。細胞外生理活性物質としてはインスリンやアドレナリンなど多くの物質が見出され、これらはすでに治療薬となっている。細胞外生理活性物質によって引き起こされる細胞内シグナル伝達の分子機構は解明が進み、シグナル伝達因子を標的とした治療薬や診断法も開発され、医療の現場で活用されている。しかし、細胞接着によるシグナル伝達は最近ようやく研究が進捗しはじめたところであり、なお十分に理解されておらず、今後の発展が期待されている。

細胞接着の研究は竹市らのカドヘリンの発見に始まるが、私どもは細胞接着に由来するシグナル伝達機構を解析中に全く新しい細胞間接着機構を発見した。この機構では、細胞間接着分子ネクチンと、ネクチンをアクチン細胞骨格に連結させるアフアディンが重要なモジュールを形成する。細胞生物学的研究から、ネクチンによる細胞間接着はカドヘリンの接着に先行すること、カドヘリンのみでは正常な接着は形成されずネクチンとの相加作用が必要であること、上皮や内皮細胞の極性形成にはカドヘリンではなくネクチンが必須であることが明らかになった。一方、遺伝子欠損マウスの解析から、精子細胞とセルトリ細胞の間、神経軸索と底板細胞の間などの接着では、カドヘリンは関与しておらず、ネクチンが重要な役割を果たすことが明らかになった。他方、ネクチンと構造的に類似するがアフアディンとは結合しない Necl ファミリーの存在を見出した。中でも Necl-5 はインテグリンおよび細胞増殖因子受容体と複合体を形成して細胞の運動と増殖を促進し、ネクチンとの相互作用による Necl-5 とのダウンレギュレーションは細胞の運動と増殖の接触阻害を制御することを明らかにした。

このようにネクチン/Necl ファミリーは細胞の極性形成、分化、死、増殖、運動など基本的な細胞機能に重要であり、種々の病態とも関係している。現在、これらの分子を標的とした診断法と治療法の開発をめざした共同研究を進めている。本セミナーではネクチン/Necl ファミリーの生物学、およびがんの進行における病態生理的な意義について報告する。