

tissues of rats. 第73回日本体力医学会大会. 福井,
9月. [J Phys Fit Sports Med 2018; 7(6): 364]

宇宙航空医学研究室

教授：南沢 享 循環生理・病態学

教育・研究概要

I. 教育概要

2018年度に本研究室は以下の課目を担当した。

医学科：コース基礎医科学Ⅱのユニット「機能系実習（生理学実習）」、コース研究室配属、コース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」

看護専門学校（慈恵看護専門学校）：解剖生理学（講義）

II. 研究概要

1. 細胞内 Ca^{2+} 動態が筋ジストロフィー病態に及ぼす影響の検討

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）やその軽症型である Becker 型筋ジストロフィー（BMD）はジストロフィン遺伝子変異で発症することが知られている。DMD の筋細胞はジストロフィンが欠失していることにより脆弱で細胞外からの Ca^{2+} 流入の影響を受けやすく、この細胞質への Ca^{2+} 流入は慢性炎症や進行性の再生不良、線維化を惹き起こす。そこで我々は細胞内 Ca^{2+} 動態を制御することで DMD 病態を改善することを目指し、研究を行った。

その結果、DMD 病態では筋小胞体に局在する細胞質から筋小胞体に Ca^{2+} を取り込む SERCA 機能が低下していることで、細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇していることが明らかとなった。また、この SERCA 機能の低下には骨格筋における SERCA 機能を負に調節する分子であるサルコリピンが発現増加することが原因であることが明らかになった。そこで DMD モデルマウスとサルコリピン KO マウスを交配させサルコリピンが発現しない DMD モデルマウスを作成したところ、DMD 病態の改善が認められた。以上より、サルコリピンの発現抑制が DMD に対する新しい治療法になる可能性を示し、論文化した。

また、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が筋重量ならびに筋線維径の減少を惹起することが明らかになった。このメカニズムの解明に対し、筋萎縮、筋線維タイプの変化、オートファジーを検討した結果、オートファジーの影響はない一方で特に速筋線維で遅筋線維への筋線維タイプの変化、筋萎縮が遺伝子発現レベル、タンパク質レベルで認められた。以上より、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が筋線維タイプの遅筋化・

筋萎縮を誘導することが示唆された。現在この点を論文化する準備中である。

2. 若年発症型拡張型心筋症モデルマウスの表現型解析並びに治療法の開発

若年発症型拡張型心筋症は予後不良であることが知られており、治療法はなく、心臓移植が唯一の治療法となっている。しかし、若年発症型拡張型心筋症の病態は明確ではなかった。そこで、トロポニンTに変異を有し、拡張型心筋症を発症するモデルマウスの若年期の病態を検討し、生後直後という極めて早い段階から拡張型心筋症の病態を示すことを明らかにした。現在、この結果を投稿準備中である。さらに、変異型トロポニンTを正常型トロポニンTに置き換えるというコンセプトのもと、トロポニンTに変異を有する拡張型心筋症モデルマウスに対する遺伝子治療法の開発に向けた研究も開始した。

3. サルコリピンが筋萎縮に及ぼす影響

尾部懸垂や坐骨神経除去により筋萎縮を誘導すると筋細胞内のCa²⁺動態を負に制御するサルコリピンの発現が増加する。この細胞内Ca²⁺動態と筋萎縮との関係を明らかにするため、サルコリピンKOマウスの坐骨神経を切除し、筋萎縮を誘導した際の遺伝子発現の変化を坐骨神経切除した野生型マウスと比較・検討した。その結果、サルコリピンKOマウスにおける筋萎縮の程度が若干ではあるが軽減されていた。現在、この原因を分子生物学的に検討している。

「点検・評価」

1. 教育

2018年度は2017年度と同様の講義科目を受け持った。さらにコース研究室配属の学生2名の指導を行った。

2. 研究

上述した研究テーマは、1名の助教が自ら発案し、国立精神・神経医療研究センターなどとの共同研究を通じて、研究を推進している。2018年度も各教員が文科省科研費などの獲得・継続によって、資金面では比較的安定した研究活動を行うことが出来た。その結果、研究活動の成果として、2018年度は原著英文論文1編を発表し、4編の論文を投稿することが出来た。

3. その他の学外活動

社会的活動としては、引き続き、本研究室内に日本宇宙航空環境医学会事務局が設置され、学会運営に貢献した。南沢は日本宇宙航空環境医学会理事に就任し、学会運営に協力した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tanihata J, Nagata T¹, Ito N¹, Saito T¹, Nakamura A (Shinshu Univ), Minamisawa S, Aoki Y¹, Ruegg UT (Univ Geneva), Takeda S¹(¹ NCNP). Truncated dystrophin ameliorates the dystrophic phenotype of mdx mice by reducing sarcolipin-mediated SERCA inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 505(1): 51-9.

II. 総説

- 1) 谷端 淳, 野口 悟. 【超高齢社会に挑む骨格筋のメディカルサイエンス 筋疾患から代謝・全身性制御へと広がる筋研究を、健康寿命の延伸につなげる】(第6章) 骨格筋の解析技術の基本・進展 骨格筋の機能解析(筋肥大・萎縮誘導モデル, 運動・筋機能評価, 筋張力測定). *実験医* 2018; 36(7): 211-4.

III. 学会発表

- 1) 谷端 淳, 永田哲也¹, 伊藤尚樹¹, 青木吉嗣¹, 南沢 享, 武田伸一¹(¹ 国立精神・神経医療研究センター). (ポスター) 筋ジストロフィー病態における細胞内Ca²⁺動態の解明と新たな治療法の開発. 第95回日本生理学会大会. 高松, 2018年3月.
- 2) Tanihata J, Nishioka N, Inoue T, Bando K, Minamisawa S. (Poster) Urine connection/titin is increased in patients after heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Experimental Biology* 2018. San Diego, Apr.
- 3) 谷端 淳, 永田哲也¹, 中村昭則(信州大), 青木吉嗣¹, Ruegg UT (Univ Geneva), 南沢 享, 武田伸一¹(¹ 国立精神・神経医療研究センター). (シンポジウム5: カルシウム動態制御と筋疾患) DMD病態における細胞内Ca²⁺動態異常. 日本筋学会第4回学術集会. 倉敷, 8月.
- 4) 細川元靖¹, 武内章英¹, 谷端 淳, 飯田 慶¹, 武田伸一(国立精神・神経医療研究センター), 萩原正敏¹(¹ 京大). (シンポジウム3: 骨格筋代謝研究の新展開) RNA結合タンパク質Sfpqによる骨格筋における代謝遺伝子発現制御. 日本筋学会第4回学術集会. 倉敷, 8月.
- 5) 細川元靖¹, 武内章英¹, 谷端 淳, 飯田 慶¹, 武田伸一(国立精神・神経医療研究センター), 萩原正敏¹(¹ 京大). (口頭) RNA結合タンパク質Sfpqによる骨格筋における代謝遺伝子発現制御. 第6回若手による骨格筋細胞研究会. 大阪, 10月.
- 6) 谷端 淳. (口頭) 筋ジストロフィーの分子病態. 第6回若手による骨格筋細胞研究会. 大阪, 10月.
- 7) 細川元靖¹, 武内章英¹, 谷端 淳, 飯田 慶¹, 武田伸一(国立精神・神経医療研究センター), 萩原

正敏¹⁾(¹ 京都大)。(ポスター) RNA 結合タンパク質 Sfpq による骨格筋における代謝遺伝子発現制御. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.

- 8) 柴崎浩¹⁾, 今村道博¹⁾, 谷端 淳, 有馬さゆり¹⁾, 倉岡陸季¹⁾, 松坂泰成¹⁾, 内海文彰²⁾, 田沼靖一²⁾ (² 東京理科大), 武田伸一¹⁾(¹ 国立精神・神経医療研究センター)。(ポスター) 筋ジストロフィー犬の血清で見出された新規microRNAの筋分化における解析. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.

神経病理学研究室

教授: 池上 雅博

講師: 福田 隆浩 神経病理, 神経内科, 総合内科

教育・研究概要

I. 教育概要

3年生のコース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」およびコース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」、コース研究室配属を担当。4年生では、コース臨床医学Ⅰのユニット「神経」および「病理学各論実習」、コース臨床医学Ⅱのユニット「臨床医学演習」を担当し、講義・実習共に神経病理学の理解と応用力を学生が学べるよう努めた。

II. 研究概要

1. 顆粒球コロニー刺激因子産生孤立性線維性腫瘍

顆粒球コロニー刺激因子産生により著明な白血球増多を呈する顆粒球コロニー刺激因子産生腫瘍が稀ながら存在し、その予後は著しく悪い。現在まで報告のない顆粒球コロニー刺激因子産生腫瘍と考えられる孤立性線維性腫瘍を病理組織学的に検索した。症例は39歳男性で、右前頭部硬膜に接する境界明瞭な直径60mmの腫瘍を切除。病理組織像では、線維性間質を背景に橢円形ないしは紡錘形細胞が高密度で束状に錯綜し、鹿角様分岐血管を認めた。腫瘍細胞は、STAT6陽性類円形～橢円形核と好酸性細胞質を有し、核分裂像は7個/10HPFであり、孤立性線維性腫瘍と診断。術後放射線治療を施行している。44歳時、胸部CTで直径10mmの結節性病変が2つ認められ経過観察されている。49歳時に発熱、下腹部痛あり、両肺、肝、右副腎、左腎、腸間膜、右恥骨に最大直径150mmの腫瘤を多数認めた。血液検査では、WBC 70,500/ μ L (39歳時 7,400/ μ L, 44歳時 3,900/ μ L), CRP 21.92mg/dL, 血清顆粒球コロニー刺激因子 283.0pg/mLと高値。肝および腎より生検を行い孤立性線維性腫瘍の転移と考えられた。入院2週間で多臓器不全で死亡。初診時および再発時の腫瘍組織では、顆粒球コロニー刺激因子および顆粒球コロニー刺激因子受容体の共発現を認め、bcl-2の発現が、再発時に顕著であった。一般的に予後不良である顆粒球コロニー刺激因子産生腫瘍は、1)他に原因のない白血球増多, 2)血清顆粒球コロニー刺激因子濃度の上昇, 3)腫瘍切