

大阪医科大学

平成25年 秋季学術講演会

プログラム 講演内容抄録

日 時 平成25年11月13日(水)

< 16:00 ~ 17:40 >

場 所 大阪医科大学 臨床第一講堂

————— 当 番 教 室 —————

薬 理 学 教 室

生 理 学 教 室

大阪医科大学医学会

高槻市大学町2番7号・大阪医科大学(大阪医大サービス内)

電 話 072(683)1221番

プログラム

1. 開 会 の 辞
1. 会 長 挨 拶
1. 特 別 講 演

特 別 講 演

病理からのメッセージ

～大腸がんとのかきあひ方～ 〈16:10～16:50〉

大阪医科大学医学部医学科総合医学講座病理学教室

教授 廣 瀬 善 信

生理学の現在と将来

〈16:50～17:40〉

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構生理学研究所

所長 井 本 敬 二

病理からのメッセージ ～大腸がんとのかきあい方～

大阪医科大学医学部医学科総合医学講座病理学教室

教授 廣 瀬 善 信

本邦の疫学データによれば、大腸がん罹患率・死亡率はともに近年急増している。興味深いことに、大腸がんの疫学は前立腺がん、乳がんなどと似ているが、たとえば胃がんは漸減しており対照的な傾向となっている。大腸がん急増の理由として、運動不足、肥満、座業などのライフスタイルの変化が指摘されており、その中でも特に食生活の欧米化が注目されている。大腸発がんに関与する食事性因子としては、野菜や果物、脂質（とその組成）、食物繊維などがこれまでに報告されている。脂質を例にとると、食餌中の脂質量（たとえば脂質5%含有食 vs 脂質20%含有食）、脂質組成（たとえばコーン油 vs 魚油）に関する比較実験を動物発がんモデルで行うと、それらの因子は大腸病変形成を有意に増減する。これらの結果は、大腸発がんにおける食事性因子の重要性を示すとともに、本邦の疫学データを合理的に説明する一つのメカニズムを提供している。このように大腸がんは、発がんメカニズムにおける食事性因子の比重が高いことが予想され、したがってそれをターゲットとする予防戦略が比較的立てやすいという側面を持つ。

ある物質を日常的に摂取することで発がんを予防しようとする考え方を「化学予防」と呼ぶ。1976年に発表された Sporn の論文に発するその概念は、当初から魅力あふれる輝かしいほどの可能性が期待され、その考えに則った実験的研究が数多く発表されてきた。その研究の歴史の中で、ラット大腸化学発がんモデルを用いた preclinical な実験系は、発がんへの影響を in vivo で検索可能であり、化学予防の候補物質を拾い上げるために多大な貢献を成してきた。発がん物質である azoxymethane (AOM) を用いて大腸病変を誘発するこの実験モデルには、大腸腫瘍発生が観察される長期モデルとともに、大腸発がんの短期バイオマーカーを病理学的に観察する短期モデルがある。短期モデルで用いられるバイオマーカーとしては、aberrant crypt foci (ACF)、beta-catenin-accumulated crypts (BCAC) などがある。特に BCAC は2000年に報告された新規微小病変で、その病理形態的特徴として核異型・構造異型・パネート細胞への分化、杯細胞の減少などがあり、免疫組織学的特徴として beta-catenin が核もしくは胞体に陽性である所見を持つ。BCAC は、ACF とは生物学的特性を異にする前がん病

変であり、ACFに比べてより前がん性格を有するとの報告もある。これら二病変をバイオマーカーとして用いるこの短期モデルは、長期試験とほぼ同様同等の結果が得られることが多く、化学予防作用を探るための効率の良い実験モデルであると考えられる。

現在、大腸がんの予防効果が期待される物質として、NSAIDs、カロテノイド、レチノイドなどが挙げられる。それらを臨床応用しようとする試みは、これまでに無かった訳ではない。これら有望な候補物質を用いたいくつかの大規模臨床研究が現在進行しており、またすでに報告されている。その中で、化学予防の臨床応用に最も近づいた物質として選択的COX-2阻害剤が挙げられるかもしれない。副作用がより少ない鎮痛薬として、セレコキシブをはじめとする選択的COX-2阻害剤は1990年代に開発され始め、当初から鎮痛作用のみならず大腸がん化学予防作用をも期待されていた。モデル動物を用いた実験においても、その強力な大腸がん予防作用を示す結果ばかりであった。しかし、その後のヒトにおけるランダム化長期試験において、選択的COX-2阻害剤投与は心筋梗塞や脳卒中などの心血管系への副作用を有意に引き起こすことが確認された。その結果、それまでは「ドル箱」であった選択的COX-2阻害剤のいくつかは、2004年に米国市場から自主的に撤収されることになった。このように有望視されていた選択的COX-2阻害剤は藻屑と消え、古くはフィンランドでもβ-カロテンが肺発がんを促進してしまう報告もあり、残念ながら化学予防の臨床応用が実現したケースはいまだない。

さて今後われわれは、大腸がんとどのような「つきあい」が求められるだろう？

がん患者に対して、従来の「外科治療」「化学放射線療法」などとともに、「化学予防」という選択肢を加えることができたなら、非常に魅力的かつあるべき将来像だと思われる。化学予防の臨床応用への躓きの歴史は、その実現への難しさを語るのみでなく、その向かうべき今後へのヒントを与えているように思われる。つまり現状では、臨床応用への方法論が不十分であり、言い換えればここに新規の研究領域があるという見方もできる。たとえば、前述の野菜や果物、脂質（とその組成）、食物繊維などから、何を候補物質として拾い上げるか、そしてそれをどのような方法論で臨床応用へと進めていくかが、今後の具体的な解決課題となるであろう。そんな流れの中で、動物実験とヒトへの応用の間を埋め、橋渡しする新たな実験システム構築のため、たとえばiPS細胞由来の再生臓器を用いることができたなら、そこで化学予防候補物質の長期曝露試験などが考慮されるかもしれない。現時点で言えることは、ただ一種類の候補物質を摂取することで、すべてのがんが予防できる、というような「甘い夢」は見ないほうがいい、ということくらいなのかもしれない。

生理学の現在と将来

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構生理学研究所

所長 井 本 敬 二

生理学 Physiology は主にヒトのからだの“はたらき”と“しくみ”を研究する学問であり、基礎医学の主要な領域の一つです。Physiology という言葉は16世紀にフランスの医師 Fernel により初めて使われたとされています。長い生理学の歴史を顧みると、その進み方は一様ではなく、ある時は急速に進歩し、ある時は停滞していたことがわかります。例えば、電気生理学の実験材料として有名なイカ巨大軸索は、1930年代に発見されそれ以降多くの実験に用いられましたが、後世に残る研究成果である Hodgkin-Huxley の論文が発表されるまでには十数年の年月を要しています。停滞から抜け出し飛躍的発展がもたらされたのは、もちろん Hodgkin と Huxley の洞察力によるわけですが、電位固定法という技術開発あって初めて可能となりました。

もう少し現在に近づいてからの生理学研究の大きな変化は、分子生物学との出会いです。分子生物学的な実験技術は1970年代後半から一般的となり、その後現在に至るまで、バイオサイエンスのすべての研究領域に大きな影響を与えています。分子生物学的技術の最大の成果の一つは、遺伝情報の解読です。われわれの遺伝情報の大部分は、細胞の核の中にある DNA に蓄えられており、この DNA の遺伝情報を読み解くことにより、私たちのからだを形作り機能を担う様々な蛋白質の一次構造（アミノ酸配列）を知ることが出来ます。一次構造がわかると蛋白質の構造や機能を推測することができます。遺伝情報がない時代では、蛋白質の一次構造を知るには、多量の試料を精製し、苦勞して分析しても比較的小さい蛋白質の解析を行うことがやっとでした。遺伝情報の解読は実に革命的でした。私たちはからだを構成する蛋白質の一次構造を知ることができるようになったのです。一方、同時期に飛躍的に発展したマウスの発生工学を利用し、ある蛋白質を欠損したノックアウトマウスを作成することが可能となりました。そのマウスの機能を解析することにより、元の蛋白質の機能を理解するという方法も多く使われました。また、分子生物学技術を利用した研究の進歩の成果の一つとしては、多くの遺伝子異常による疾患の病態の解明があります。例えば不整脈の原因として Na⁺ チャネルや K⁺ チャネルの変異が同定され、不整脈が生じるメカニズムも推測可能となってきています。

それでは、私たちはヒトのからだを理解するための十分な情報を得たのでしょうか？私自身、十数年前までは、機能素子の知識を集積して行けば、いずれはヒトのからだを理解できるのではないかと考えていました。しかし現実それほど甘くないようです。

極単純な例として、イオンチャネルの発現量を取り上げます。神経細胞にはいろいろなイオンチャネルが発現していますが、その発現の部位と量は厳密に調節されています。発現量の過不足は、情報処理能力の低下や過興奮（すなわち、てんかん）を引き起こしてしまいます。イオンチャネルの発現量の調節には、 Ca^{2+} 、成長因子、など含め様々な要素が関与していると考えられていますが、詳細は不明です。このように、私たちは機能素子については知識を蓄えてきましたが、それらの発現の部位や量の調節のメカニズムに関してはほとんど知らないと言ってよいのかもしれませんが。言うまでもなく、このような発現調節機能はからだの恒常性維持のための基礎となる機能であり、このメカニズムを理解することはヒトのからだの理解に不可欠です。

もう少し概念的にとらえるなら、バイオサイエンスは転換期にきていると言えるかもしれません。分子生物学的技術は、分子を同定しその機能を探るという還元主義的研究に非常に有用でした。現在、私たちは今までの成果を土台として、統合を目指す時に来ているのです。実際、からだの統合的理解を目指して、いろいろなことが試みられています。例えば、蛍光蛋白を利用することにより、脳の神経細胞の微細構造を、マウスが生きたまま、数ヶ月にわたって脳に観察し続けることが可能です。またヒトの対人関係での脳活動なども可視化することが可能となってきています。統合的な理解に向けては、“生きたまま全体を”という技術が必要ですが、これは無理な注文です。今後も技術開発を進めて、この理想に近づこうとする努力が必要です。また、イメージングの実験では、以前では考えられなかったような多量のデータが生まれますが、これらのデータを有効に解析する手法の開発も今後進めなくてはならないところです。

これからバイオサイエンスがどのような速度で発展して行くのか、私自身は想像できませんが、からだの“はたらき”と“しくみ”をしっかりと観察し考察することはますます重要になると予想しています。