

第9回群馬遺伝子導入研究会

日 時：2005年1月25日(土)

場 所：群馬大学医学部 刀城会館

当番世話人：森下 靖雄(群馬大院・医・臓器病態外科学)

当番幹事：大和田 進(群馬大院・医・臓器病態外科学)

特別講演

シグナル伝達と分子標的

秋山 徹(東京大学分子細胞生物学研究所
分子情報研究分野)

シグナル伝達研究は、細胞表面の増殖因子受容体から核にシグナルが伝達される機構の解析から始まった。その後急速に研究が進展し、細胞周期、接着、運動、極性、形態形成、分化、生存と死などを制御する様々なシグナル伝達経路の実体が明らかになってきた。もちろんシグナル伝達研究の成果は、このような基礎的な生命現象の解明だけにとどまらない。各臓器でのシグナル伝達機構の解明はもちろんのこと、癌をはじめとしたいろいろな疾病の原因がシグナル伝達経路の異常として説明され、医学生物学は画期的な進歩を遂げつつある。さらに、このようなシグナル伝達機構研究の成果を生かした分子標的治療が大きく進展しようとしている。チロシンキナーゼをターゲットにしたイマチニブ(グリベック)やゲフィティニブ(イレッサ)、ErbB2/Her2に対するモノクローナル抗体トラスツズマブ(ハーセプチン)、CD20に対するモノクローナル抗体リツキサンが既に使用され注目を集めていることは周知の通りである。本講演では、我々の解析しているWntシグナルを題材にして、シグナル伝達と分子標的治療について考えてみたい。Wntシグナル伝達経路は、初期胚における体軸の形成をはじめ、形態形成の基本的な場面において多様な役割を果たしている。また成体においても細胞が正常に増殖・分化するためにはWntシグナル伝達経路がきわめて重要であり、その活性が適切に制御できなくなり恒常的に活性化されると、細胞の癌化に大きく寄与する。例えば、Wntシグナルを抑制する機能をもつ癌抑制遺伝子APCは主に大腸癌、Wntシグナル伝達因子 β -cateninは大腸癌、皮膚癌、子宮内膜癌、肝癌など、Wntシグナル抑制因子Axinは肝癌で変異を起こしていることが知られている。このようにWntシグナルが形態形成や癌化に重要であることからこの数年の間に急速に解析が進み、経路を構成する分

子群やそれらの相互作用による制御機構などが次々と明らかにされてきている。今回は、われわれが最近同定したWntシグナル伝達経路の新たな制御因子ICAT, B9L, APCと結合して活性化されるGEF分子Asefについて紹介し、蛋白質-蛋白質相互作用に基づく創薬への応用について議論したい。

一般演題 I

1. 異所性心移植モデルによる急性拒絶反応に対する Interleukin-10を用いた遺伝子治療の有効性とそのメカニズム

大嶋 清宏, 森下 靖雄

(群馬大院・医・臓器病態外科学)

Luyi Sen, Hillel Laks

(Division of Cardiothoracic Surgery, UCLA School of Medicine)

【目的】 liposome-mediated ex vivo intracoronary IL-10 gene transfer が allograft T cell に与える影響について検討した。【方法】 対象にはウサギ(3.5-4.0kg)を用い、ドナー心をレシピエントの頸部に異所性に移植した。実験を遺伝子治療(G)群と対照(C)群の2群に分け、G群には移植直前にドナー心の冠動脈から liposome-human recombinant IL-10 cDNA (50 μ g) complex を注入した。graft 左室の連続切片を用いて、HE・免疫染色およびTUNEL法を行い、lymphocyte の apoptosis の割合を2群間で比較した。【成績】 graft survival はG群で有意に(p<0.05)延長した。術後(POD) 3-6, 7-10における ApoCD3 {=apoptotic CD3 cells/total CD3 cells per random high power ($\times 400$ magnification) field $\times 100$ }, ApoCD4 および ApoCD8 はG群が有意に(p<0.01)高値だった。【結論】 IL-10による allograft T cell の apoptosis が、急性拒絶反応抑制に関与していると考えられる。