

学術集会報告

後援 卒後教育委員会

企画 医学部ゲノム基礎医学

2025年9月22日 於 日高キャンパスゲノム棟 6F 大会議室

閉経後骨粗鬆症と体重増加の共通メカニズム 転写因子 NF- κ B を
標的とした治療戦略の展開

自見 英治郎

(九州大学歯学研究院 OBT 研究センター教授, 口腔細胞工学分野教授)

この度、九州大学の自見英治郎教授をお招きし、「閉経後骨粗鬆症と体重増加の共通メカニズム～転写因子 NF κ B を標的とした治療戦略の展開～」のタイトルでご講演を賜りました。

自見先生は、NF κ B と呼ばれる転写因子の生理的役割や、関連する疾患等を長年研究されていらして、この領域を代表する世界的研究者の一人です。今回は、最近、自見先生の研究グループが発見された、女性ホルモンであるエストロゲンの低下によって起こる骨粗鬆症と体重増加（肥満）に共通する NF κ B の役割を詳しくお話いただきました。

まず、自見先生のグループでは、NF κ B の p65 (S534A) 変異マウスを解析されました。これは、p65 のリン酸化部位である Ser534 残基を Ala534 に置換したマウスです。p65 の機能に変化が期待されましたが、表現形質はほとんどみとめられず、p65 の転写活性もむしろ高い傾向でした。ただし、このマウスは、歯周病を模倣した刺激を加えると、野生型マウスよりも骨吸収が亢進することから、刺激応答が亢進したモデルと考えられました。

実際、この p65 (S534A) マウスの卵巣を摘出してエストロゲン欠乏を起こすと、骨量が大幅に減少することが確認されました。この原因を詳しく調べたところ、骨破壊を担う破骨細胞の数は変化しておらず、骨吸収に伴って起こるはずの骨形成が低下しているためでした。また、骨髄中では脂肪化の亢進も認められました。

次に、NF κ B 活性低下モデルとして、aly/aly マウスを解析されました。このマウスは、NF κ B を活性化する NIK の遺伝的変異により NF κ B 活性が低下しています。この雌マウスの卵巣を摘出しても、体重、肝脂肪等は変化せず、破骨細胞数は低下していることが明らかとなりました。すなわち、NF κ B が活性化されなければ、女性ホルモンが欠乏しても肥満も骨量減少も起きないということです。

そこで、NF κ B を抑制することが知られている薬剤である、ジスルフィラムを卵巣摘出した雌マウスに投与しました。すると、予想通り体重増加と骨量減少が抑制されました。

以上の結果から、女性ホルモンの欠乏によって引き起こされる骨量減少や体重増加は、転写因子 NF κ B の活性化を介したものであることが明らかとなりました。さらに、超高齢化社会において重要な問題となっている高齢女性の骨粗鬆症や肥満を、両者を制御する共通のメカニズム NF κ B を標的とした薬で予防可能なことを示した極めて重要な発見です。

当日は30名近い方々にご参加いただきました。自見先生には、ご講演の後に数多くの質問にも丁寧にお答えいただき、コロナ禍前よりも活気のある学術集会となりました。末筆となりましたが、この場をお借りして、自見英治郎先生、並びにご参加頂いた皆さまに改めまして御礼を申し上げます。

(文責 片桐岳信)



学術集会報告

後援 卒後教育委員会

企画 医学部 基礎医学部門 教養教育

2025年10月22日 於 カタロスタワー1F クロードベルナールホール

なぜ偏見・差別は無くならないのか？～ハンセン病を中心に考える～

正木 尚彦

(国立療養所多磨全生園 前園長)

医療は本来、人のいのちと尊厳を守る営みである。しかし、その名のもとに行われた人権侵害の歴史を見つめるとき、私たちは「医療の正しさ」がいかに社会的・文化的文脈の中で揺らぐものであるかを痛感する。本講演では、戦後日本を中心に、「高齢者」「障がいのある人」「感染症患者」「ハンセン病患者」など、医療の現場でしばしば人権が脅かされてきた人々の事例を通して、医療と人権の関係を多角的にご紹介いただいた。

まず、高齢者や障がいのある人々への差別の歴史が振り返られた。「害」の字が象徴する否定的ニュアンスや、医療モデルから社会モデルへの転換の必要性が説明された。旧優生保護法（1948-1996）に基づく不妊手術は、約2万5千人に及び、うち2/3については本人の同意なき手術が公益の名の下に行われたことが紹介された。こうした不妊手術は昭和30年代には年間2000件を超え、医療が国家政策と結びついて個人の身体に介入した象徴的事例といえる。

次に、感染症をめぐる偏見と差別が紹介された。HIV、B型・C型肝炎、新型コロナウイルス感染症において、感染経路に関する誤解（蚊や会話による感染など）が偏見を助長してきた。ご講演者である正木先生が関わった調査では、肝炎患者の6人に1人が医療機関を含む様々な機会での差別的扱いを受けた経験をもったということであった。また、医療従事者も偏見や差別を持ちうるということが紹介され、実際の患者対応経験やマニュアルの有無が偏見解消に大きく影響していたことが紹介された。

こうした議論を踏まえて、改めてハンセン病をめぐる長期隔離政策を振り返ると、そこには、医療と人権侵害の問題が最も凝縮した形で現れているといえる。1897年の第1回国際らい会議で強制隔離方針の推奨が決議され、日本では1907年に『癩予防ニ関スル件』として制度化され、隔離施設が設立された。その後、日本は長期戦争に突入する中で、1931年に「癩予防法」を成立させ、弱者排除の姿勢を鮮明にしていく。そして、治療方法が確立していた戦後

も「らい予防法」（1953年）により終生隔離が続き、断種、墮胎、懲戒検束が法的に行われた。こうした政策は、弱者排除を「公衆衛生」として正当化したものであり、結果として患者の家族や地域社会からの断絶を生んだ。一方その間、小笠原登のように国策を批判した医師もいたが、学会でも無視されていた。だが、その志を後に厚生省医務局長となる大谷藤郎が継ぎ、それが「らい予防法」廃止へつながる糸となったとのことだった。

平成になり、1996年の法廃止と2001年の国家賠償訴訟判決を経て、2008年に「ハンセン病問題の解決の促進に関する法律」が制定されたが、療養所には現在も約600名が暮らしている。現在は患者への在園保障の観点から、施設老朽化対策が検討され、また一部施設の歴史的建築物保存構想、教育施設への転換が図られているとのことだった。一方、世界的には年間20万人が新たにハンセン病に感染しており、いまなお差別的な法律が残る国も存在することも紹介された。

また、大規模調査では「知識を持てば持つほど当時の強制隔離政策をやむを得ない措置であったという誤った言説に同意してしまう人の割合が増える」という結果が見えてきたことが紹介された。この結果は大変に重たいものではあるが、早期からの教育や、中途半端でない正しい科学的知識の普及、人権意識の向上、構造的な不平等への早期の気づきといったことによって地道な対策をしていく必要があるというご示唆をいただいた。

ご講演の正木先生は、コロナ禍中の2020年年末に多磨全生園の園長について打診があった際、医師としての原点を確認したい、という想いからお仕事をお引き受けになられたということであった。その先生が発表を締めくくられた言葉は、「私たちがあの時、その場にいたとしたら、小笠原医師のように声を上げることができたのだろうか、ということを深く内省する必要があります」という言葉であった。深く心に銘じておきたい言葉と思う。

(文責 種田佳紀)

学術集会報告

後援 卒後教育委員会

企画 総合医療センター麻酔科

2025年10月25日 於 総合医療センター 小講堂

臓器障害は血管から始まる：グリコカリックスが語る病態連鎖

岡田 英志

(岐阜大学大学院医学系研究科 救急・災害医学分野)

講演は、講師の岡田先生が研究を始めたきっかけから始まりました。

様々な病態の原因は血管内皮障害と言われているものの、実際にそのものを見たことがなかったため、興味本位で電子顕微鏡による血管の観察を行ったのが血管の研究の始まりでした。血管内皮グリコカリックスの構造や働きなどの基本的な説明をされてから、これまでに岡田先生が行ってきた研究について鮮やかな電子顕微鏡写真を交えながらお話くださりました。

走査型電子顕微鏡、透過型電子顕微鏡での観察から、血管の種類や臓器毎に血管内皮グリコカリックスの厚みや構成が異なることを発見されました。それは臓器の働きの違いによるもので、例えば肺ではガス交換を効率的に行うために血管内皮グリコカリックスは薄く分布しているのに対して、外部からの異物侵入を避けたい脳の血管にはグリコカリックスが非常に厚く分布していました。また、同じ臓器でも部位によって、それぞれの機能に合わせてグリコカリックスの構造が異なることがわかりました。

さらに話はグリコカリックスの障害と病態との関連に進んでいきました。

敗血症モデルとしてLPSを腹腔内に投与したマウスを使用し、グリコカリックスを観察すると、コントロールと比べて顕著にグリコカリックスが脱落し、血管透過性が上昇していることがわかりました。この実験においても、グリコカリックスが薄い肺と厚い脳ではその脱落の程度が異なりました。また糖尿病モデルとして満腹中枢を破壊したマウスのグリコカリックスを観察すると、慢性的に菲薄化していました。これはグリコカリックスの構成成分であるヘパラン硫酸とコンドロイチン硫酸などのグリコサミノグリカンの合成酵素が合成されないことによるものでした。糖

尿病モデルにLPSを投与した研究では炎症が遷延し、死亡率が上昇することも明らかにしました。更に血管内皮へパラン硫酸欠損マウスを作成し、グリコカリックス障害そのものが炎症増悪の原因となりうることも突き止めました。

グリコカリックスの障害が臓器障害を引き起こすメカニズムとしては、血管透過性が亢進することにより、浮腫が生じ、本来は密接して存在する毛細血管と臓器が引き離されてしまうことでした。

グリコカリックスの障害は、その構成成分の一つであるシンデカン-1の血中濃度を測定することで定量することができます。これにより、臨床に応用できる可能性が広がります。集中治療室入室患者において、シンデカン-1高値の患者は死亡率が高くなりました。透析患者においては、単位時間あたりの除水量が多い場合にはグリコカリックス障害も大きくなり、透析中低血圧などの合併症も多くなりました。また透析中に使用する抗凝固薬の種類によってもグリコカリックスの障害の程度が異なり、ナファモスタットに比べてヘパリンの方がグリコカリックス障害が大きくなりました。これらの知見を積み重ねていくことにより、グリコカリックスの保護的介入に繋がる可能性があります。

血管内皮の保護、すなわち血管内皮グリコカリックスの保護を考えると、攻撃因子を減少させることが考えられます。ところが攻撃因子である好中球をノックアウトさせたモデルで研究したところ、過剰な炎症は抑えることで臓器障害を防ぐことができますが、適度な炎症は臓器保護に役立っていることがわかりました。

最後に「臓器別グリコカリックス構造と再生機構の理解」が臓器保護・治療戦略の基盤になるというメッセージをお伝えくださり、講演を締め括られました。

(文責 伊野田絢子)

学術集会報告

後援 卒後教育委員会

企画 医学部ゲノム基礎医学

2025年12月5日 於 毛呂山キャンパス本部棟地下1階 第4講堂

ライブラリー法と試験管内進化法による抗体作製技術の現状

村上 明一

(徳島大学大学院 医歯薬学研究部 口腔微生物学分野 准教授)



この度、徳島大学の村上明一先生をお招きし、「ライブラリー法と試験管内進化法による抗体作製技術の現状」のタイトルでご講演を賜りました。

抗体は、生体に侵入した異物（抗原）に対して結合し、それを排除するタンパク質です。村上先生は、アメリカボストンにある Dana-Faber Cancer Institute で、5年間にわたり抗体研究に従事されたご略歴をお持ちです。この時に、SARS やインフルエンザウイルスなどに対する治療用完全ヒト抗体の作製に関わっていらっしゃいました。

従来の抗体作製法は、1975年に開発された抗原で免疫した宿主の免疫細胞とミエローマ細胞を融合させるハイブリドーマ法と呼ばれる方法が主に用いられていました。今回の村上先生ご講演では、その後帰国されてから取り組んでこられた、ファージを用いた新しい抗体作製技術についてお話しくさしました。

我々が、一般的に「抗体」と聞いてイメージする Y 字の形は、丁度、両手を挙げた 2 本の腕で、抗原に結合する IgG の形です。一方、村上先生が研究されている抗体は、

ラクダ科動物や軟骨魚類に見られる VHH や IgNAR と呼ばれる片腕だけの抗体です。これら片腕抗体の利点は、サイズが小さくなるため遺伝子工学的に作製したり、改変したりすることが容易になる点だそうです。

村上先生は、細菌に感染するファージを利用し、人工的にシャッフルして組み合わせを変えた一本鎖抗体の遺伝子をファージに組み込み入れて表面に抗体タンパク質を提示させることで、通常の免疫法では取得することが難しい抗体を含めて多様な抗体を作製していらっしゃいます。大元になる一本鎖抗体の遺伝子は、アルパカ 11 頭の血液を基に増幅し、それをシャッフリングされたとのこと。ちなみに、アルパカという動物はかわいらしい外見ですが、かなり匂いがきついというお話もありました。

多様な一本鎖抗体の遺伝子ライブラリーから、目的の抗原に結合する抗体を選び出すスクリーニングは、パニング法を使うそうです。この方法では、試験管内に目的の抗原を固相化し、そこに多様な抗体を提示しているファージを加えます。結合しない大部分のファージをよく洗い流すと、抗原に結合する抗体を提示したファージだけが試験管内に残る、という手法です。このパニングという単語の語源は、お皿（パン）の上で大量の砂から比重の違いで砂金を洗い出す作業に由来するそうです。ファージだけでなく、酵母を用いたディスプレイ法も使われるというお話でした。

こうした方法で作製された治療抗体の成功例として、TNF α に対する一本鎖抗体を 2 分子つなげた抗リウマチ薬のナゾラ（オゾラリズムブ）も紹介されました。村上先生には、数多くの質問にも丁寧にお答えいただき、非常に活気ある学術集会となりました。末筆となりましたが、この場をお借りして、村上明一先生、並びにご参加頂いた皆さまに改めて御礼を申し上げます。

(文責 片桐岳信)