

第81回研究所セミナー 抄録

日時

2017年3月15日(水)

18:00～19:00

会場

北野病院 5F きたのホール

総合司会

研究所副所長 福井 基成

研究発表

第1研究部 [癌研究部門]

渡邊武先生 退任記念講演

第1研究部

～ 司会 山内 清明（第1研究部部长） ～

演題

肝虚血再灌流障害におけるトロンボモデュリンの抗炎症効果の解明

門野 賢太郎（消化器外科）

退任記念講演

～ 司会 福井 基成（研究所 副所长） ～

演題

ヒト免疫組織／臓器の organoids を創る一新規がん免疫療法に向け

渡邊 武（特任研究指導者）

(演題) 肝虚血再灌流障害におけるトロンボモデュリンの抗炎症効果の解明

(演者) 門野 賢太郎 (消化器外科)

【背景】播種性血管内凝固症候群の標準治療薬である recombinant thrombomodulin (rTM) 製剤の抗炎症作用が近年注目されているが、その作用機序は十分に解明されていない。肝切除や肝移植といった肝臓外科領域においては、虚血再灌流障害 (Ischemia Reperfusion Injury: IRI) の予防・軽減はいまだに重要な課題であり、toll-like receptor 4 (TLR4) が key factor の一つとして報告されている。一方、rTM は TLR4 の内因性リガンドである high-mobility group box 1 protein (HMGB1) の作用を抑制するという報告がある。今回、肝 IRI に対する rTM の保護効果と、その作用機序を HMGB1-TLR4 経路に着目して、検討解析を行った。

【方法】(1)野生型(wild type:WT)C56BL/6 マウスにおいて、虚血 30 分前に rTM を静脈内投与し、70%肝部分温虚血 60 分後に再灌流を行う IRI モデルを作成し、再灌流後 6 時間にて評価を行った。血清 ALT 値、HE 染色及び TUNEL 染色による組織学的評価、血清 HMGB-1 値、肝組織中の RT-PCR による炎症性サイトカインの発現、western-blot による経時的な TLR4 シグナルのリン酸化、HMGB1 発現量、及び pyroptosis (HMGB1 産生性の細胞死) を評価し、非投与群との比較検討を行った。(2)TLR4 ノックアウト(KO)マウスにおいて、同様の比較検討を行った。(3)in vitro 実験として、腹腔マクロファージ(M ϕ)を採取し、recombinant HMGB1(rHMGB1)による刺激を加え、rTM 投与の影響を TNF- α 値により評価した。(4) WT での肝 IRI モデルに rTM のドメイン 1 分画製剤(rTMD1)を単独前投与し、その効果を検証した。

【結果】(1)WT においては肝障害、apoptosis、血清 HMGB1 値、肝組織中の炎症性サイトカイン、TLR4 シグナル、HMGB1 及び pyroptosis は IR 刺激により誘導されたが、それらは rTM 投与により有意に抑制された。(2)TLR4 KO では WT より肝障害レベル及び HMGB1 の産生が減少し、TLR4 シグナルの活性化も抑制されたが、rTM 投与ではそれ以上の改善効果は認めなかった。(3)rHMGB1 刺激により TLR4 依存性に TNF- α の産生を認めたが、それらは rTM 投与により抑制された。(4) rTMD1 投与では、rTM 投与と同等の肝障害抑制効果を示した。

【結語】rTM は HMGB1-TLR4 経路を抑制することで、TLR4 依存的に抗炎症作用を発揮し、肝 IRI の改善を誘導した。本研究による抗炎症作用の解明により rTMD1 の新規治療薬としての可能性、また rTM のさらなる臨床での適応拡大に寄与するものと期待される。

(演題) 「ヒト免疫組織／臓器の organoids を創る一新規がん免疫療法に向けて」

(演者) 渡邊 武、小林由佳

“Creation and Revelation: Two Different Routes to Advancement in the Biomedical Sciences”

Joseph L. Goldstein (Nature Medicine 13:1151, 2007)

近年、免疫学研究は急速な発展を遂げ、数多くの特筆すべき成果が次々と発表されてきている。免疫系に関わる膨大な数の現象、反応、細胞、分子が見いだされ、その分子機序が詳細に解明されてきた。今もその勢いは衰えることはなく、さらに発展し続けることは明白である。これら免疫学研究の発展の多くは、卓越した観察と分析による「発見」revelation (discovery) とその「解析」analysis によってもたらされたものである。一方、感染症等に対する優れた「ワクチン」の開発、近年の「モノクローナル抗体」の作製法の確立とその後の数多くの有用モノクローナル抗体の臨床応用など、免疫学分野では画期的な「発明」invention/creation もなされてきた。これらの「発明」は免疫学研究の発展に大きく寄与しているのみならず医学生物学基礎研究、及び種々の疾患の予防、治療という臨床医学領域に大きなインパクトを与えた。しかし、他の医学生物学領域と比較して、免疫学の領域での invention という面での研究はまだ充分でないように思われる。生命科学領域では近年「Build life to understand it」という大きな流れがあり、免疫学領域においても「rebuild, alter, and understand」という概念のもとに免疫系に新たな機能、可能性を付加する inventive な研究がこれから強く求められると私は考える。

二次リンパ組織は生体を防御する重要な臓器である。リンパ節は身体の要所要所に分布している。二次リンパ組織は抗原提示細胞からリンパ球が抗原情報を受け取り、抗原特異的免疫反応を惹起する場である。病原微生物やがん細胞を特異的に認識して免疫反応を誘導、惹起しそれらを排除する機能を有する。さらに2度目の同じ脅威に対して速やかに強力な二次免疫反応を発動してそれを排除する免疫記憶の形成の場もリンパ節などの二次免疫組織である。我々はこのような二次免疫組織の魅力ある構造及びその機能を mimic 出来るような人工の装置を作りたいと考え、世界で初めて自然のリンパ節と類似の構造を持ち、かつ強力な免疫機能を発揮できる移植可能な人工のリンパ節の構築に成功した。我々の試みはまだかなり未熟なものであり、その有用性は不明であるが、近い将来、ヒト免疫系の修復、強化、再生など臨床応用に直接的に発展する可能性もあるのではと期待している。人工的に構築された一次あるいは二次免疫組織（臓器）のオルガノイド organoids が新たな免疫賦活装置として重症感染症、免疫不全症、癌、あるいは自己免疫病などの治療に応用される日がくることを夢みている。また、人工的に再構築された免疫組織は免疫研究分野に新たな研究ツールを提供すると期待される。

～ メモ ～

今後の研究所セミナー等の予定

5月17日(水) 第82回研究所セミナー

第3研究部 (代謝、消化栄養、体液平衡障害研究部門)

第4研究部 (免疫、アレルギー、感染、病理研究部門)

7月29日(土) 第92回学術講演会・第16回研究所研究発表会

内容未定

9月20日(水) 第83回研究所セミナー

第5研究部 (精神、神経、感覚、運動器障害研究部門)

第6研究部 (発生、再生、発達障害研究部門)

主催 (財) 田附興風会医学研究所北野病院研究所運営委員会