

平成28年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	接着分子に着目した慢性変性疾患発症機序の解析と創薬シーズの探索	
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部 病理学 教授 伊藤 彰彦 共同研究者：医学部 腎臓内科 教授 有馬 秀二 医学部 腫瘍内科 教授 田村 孝雄	

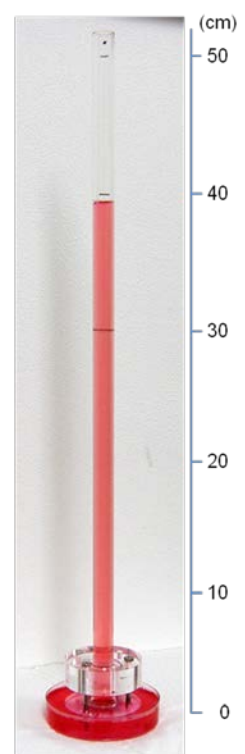
1. 研究目的・内容

IgCAM型の接着分子 CADM1 は細胞膜近傍の細胞外領域で酵素的切断 shedding を受ける。本研究の目的は、CADM1 shedding が亢進すると、CADM1 の接着分子機能が低下し、切断断片が細胞内に蓄積するために病的変性が生じるとの仮説を検証することである。対象となる疾患は、肺気腫、間質性肺炎、慢性腎臓病、2型糖尿病、イレウス性腸神経変性、緑内障等である。

2. 研究経過及び成果

1. 病的内圧上昇を再現する水圧負荷培養装置の作出

神経変性は圧負荷によって惹起されることが知られている。疾患としては、眼圧上昇による緑内障、脳室内圧上昇による水頭症が挙げられる。陽圧換気に伴う気道内圧上昇時には肺胞上皮が変性に陥ることが知られている。興味深いことに、これらの疾患や病態において神経変性・上皮変性を惹起する内圧上昇には共通する閾値があり、大よそ 0.02~0.03 気圧 (約 20~30 cmH₂O) 程度である。研究代表者は通常の6ウェルプレートの2-chamber培養系を用い、その半透膜付き培養インサートに細長いシリンダーを垂直に連結することにより、半透膜上の細胞に10~50 cmH₂O (培養液水柱) の圧を負荷できる培養系を作製した (右図; 特許審査請求中)。



2. イレウス性腸神経変性の解析

大腸癌が閉塞機転となると、その口側の大腸は内圧上昇の結果拡張する。そのような手術検体を用いて、CADM1 の発現をウェスタン法にて調べたところ、筋間神経叢における CADM1 shedding の程度は内腔の拡張率 (\propto 内圧上昇) とよく相関することがわかった。加えて、筋間神経叢の神経節細胞数や軸索密度とは逆相関することも明らかとなった。内圧上昇→CADM1 shedding 亢進→腸筋間神経叢変性という機序が示唆された。

3. 圧上昇に起因する神経変性機序の解析

上述の水圧負荷培養装置にてマウス後根神経節細胞 (DRG) を培養したところ、30 cmH₂O 以上の水柱圧を負荷すると、神経軸索数が減少するとともに、CADM1 shedding が亢進し細胞側 shedding 産物 α CTF の量が増加した。また CADM1 とミトコンドリアマーカである Mitotracker と共染色すると、両者は軸索上で凝集し、しばしば共局在した。さらに DRG に α CTF を遺伝子導入し shedding 亢進状態を再現すると、水圧負荷培養と同様の結果が得られた。以上の結果から、圧付加によって神経軸索では、CADM1 の shedding が亢進し、 α CTF が過剰に産生され凝集する、その結果ミトコンドリア輸送が障害され、神経変性が惹起されることが示唆された。

4. 慢性腎臓病の解析

本研究に関しては、特許出願準備中であり、成果の記述を差し控えます。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

1. タバコ煙暴露による肺気腫マウスモデルにおける CADM1 shedding の評価
マウスにタバコ煙暴露（受動喫煙に相当）を連日行くと数週間で肺には気腫状の変化が現れることがわかった。本モデルにおいて CADM1 shedding が亢進しているかを検討し、shedding の程度と気腫状変化との相関性を解析する。
2. 慢性腎臓病の解析
本研究に関しては、特許出願準備中であり、研究計画の記述を差し控えます。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
Molecular Neurobiology	雑誌	In press
European Journal of Histochemistry	雑誌	2016.2.1
第 105 日本病理学会総会	口頭	2016.5
第 75 回日本癌学会総会	口頭	2016.10