

特 別 講 演 抄 録

I 血液疾患に対する新しい分子標的療法の試み

前田 裕弘

近畿大学医学部内科学教室 (血液・腎臓・膠原病内科部門)

血液疾患に対する新しい分子標的療法を試みたので報告する。成人T細胞白血病(ATL)は予後不良の疾患であり、現在、有効な治療法は確立されていない。われわれは all-trans レチノイン酸(ATRA)のATLに対する反応性を *in vitro* および *in vivo* で検討した。HTLV-I陽性T細胞株のHUT102およびATL-2に対して、ATRAの添加により有意の細胞増殖の低下および有意なCD25の発現低下が観察された。一方、HTLV-I陰性の細胞株であるJurkatおよびMOLT4ではATRAによる有意な細胞増殖の抑制は認められなかった。この事実は、*in vivo* において正常のリンパ球を傷害せず、ATL細胞特異的に作用する薬剤であると考えられる。臨床治験の結果、ATRA療法は、急性型ATLでは臨床的に効果が少なく、慢性型、リンパ腫型およびATLの皮膚浸潤の症例で有効と思われた。また、著明な

副作用は認められず、ATLに対して有用な治療法に発展することが示唆される。次に、MDS患者20例を対象に Glutathione S-Transferase (GST) theta-1 (GSTT-1) 遺伝子の発現を検討した。その結果、野生型(623 bp)と変異型(500 bp)に分けられた。変異型GSTT-1遺伝子は homology search の結果、mammalian target of rapamycin (mTOR) と相同性があることが判明した。すなわち、免疫抑制剤である Rapamycin の標的分子となりうることが判明した。*in vitro* でその効果を検討した結果、変異型GSTT-1遺伝子を発現する細胞は Rapamycin の添加により apoptosis により死滅する現象が確認された。以上より、MDS症例では、mTORは分子標的療法の標的分子になると考えられた。今回のわれわれの試みが新しい分子標的療法に発展することを期待する。

II 高次運動野の構成と役割

稲瀬 正彦

近畿大学医学部生理学第1教室

霊長類の大脳皮質には、一次運動野に加えて、複数の高次運動野が存在することが明らかとなってきた。大脳皮質内側面には、古くから知られている補足運動野に加えて、その前方に前補足運動野、帯状溝領域に吻側部と尾側部の帯状溝運動野が存在する。大脳皮質背外側面には、背側部と腹側部の運動前野が存在し、それぞれ吻側部と尾側部に分かれる。これら運動領域の同定は、主に神経投射標識法を用いて進められてきた。

それぞれの高次運動野の役割は、各領域の入出力、障害の影響、神経活動記録などの研究から、異なると考えられる。たとえば、順序だったボタン押し課題を、視覚誘導性と記憶依存性の異なる状況で遂行しているときには、運動前野では視覚誘導性の運動時に優位な活動が記録され、補足運動野では記憶依

存性の運動時に優位な活動が記録された。さらに、補足運動野では、特定の順序のボタン押しに選択的な活動も記録された。運動前野は、外界の手がかりに基づいて運動を準備・遂行するときに、補足運動野は内的な情報に基づいて運動を準備・遂行するときに、より働くと考えられる。

近年、この領域で注目を集めている研究の一つは、ミラー・ニューロン系の発見である。運動前野腹側部の吻側領域で、ある特定の動作遂行時に選択的に活動するニューロンが、同じ動作を他の個体が遂行しているのを見ているときにも活動する、というものである。この結果は、高次運動野が運動の制御に加えて、運動の理解や他者とのコミュニケーションの形成に関わっている可能性を示す。