



横浜市と「横浜文化創造都市スクール」  
の展開に関する覚書を締結します！

## 7大学連携による 『横浜文化創造都市スクール“北仲スクール”』が 横浜都心部・北仲地区に開校！

横浜国立大学・横浜市立大学が中心となり、7大学が連携する形で、横浜都心部の北仲地区に『横浜文化創造都市スクール“北仲スクール”』がプレオープンします。

『横浜文化創造都市スクール“北仲スクール”』は、7大学連携によるサテライト校舎を設置し、22年度の本格オープンに向けて、横浜市の事業と連携しながら、「都市文化創成」と「都市デザイン」というソフトとハードの両面から担い手育成を進めていこうというものです。

事業の現場から、国際的にも注目される横浜発の新しい都市文化を創出していこうという試みであり、地域における「知の拠点」としての大学の役割発揮をめざすものです。

横浜市の進める都市デザインの推進とクリエイティブシティ・ヨコハマの実現に大いに寄与することから、横浜市との間で覚書を締結します。

### 『横浜文化創造都市スクール“北仲スクール”』の特徴と概要

#### 特徴

- 横浜国立大学、横浜市立大学、東京芸術大学、東海大学、神奈川大学、関東学院大学、京都精華大学の7大学による共同事業
- 横浜市における「文化芸術創造都市/クリエイティブシティ・ヨコハマ」の取組と連携し、実践的かつ継続的な担い手育成に取り組む
- 横浜で展開される具体的な事業と連携した実践的な活動（ワークショップ科目）と、大学院レベルの高度な講義（基礎科目）による理論面・実践面の両面から教育を展開
- 規定単位取得者には「文化創造都市エキスパート」の修了認定を付与
- 7大学の学生はすべての科目で単位取得が可能（「他大学の単位認定」制度を利用）
- 一般市民向け公開講座も展開

#### 概要

- 設置場所  
横浜市中区北仲通5-57-2 北仲BRICK 2階・3階（馬車道駅下車徒歩1分）  
※1926（大正15）年竣工の旧帝蚕倉庫事務所棟  
（現在は森ビル株式会社所有）  
※床面積：約300㎡
- 21年度事業概要  
市民公開講座の開催  
試行授業の実施 など

#### 【内覧会・記念トーク・覚書調印等のご案内】

- ◆日時：平成21年11月19日（木）17:00～19:15
- ◆場所：ヨコハマ・クリエイティブシティ・センター（中区本町6-50-1）  
北仲スクール（中区北仲通5-57-2）
- ◆横浜国立大学長、横浜市立大学長、横浜市長による覚書調印・挨拶を行います。  
《取材のお申込み及びお問い合わせ先》  
北仲スクール事務局 Tel：045-263-9075 E-mail：info@kitanaka-school.net

- 11月19日（木）19:00～19:15  
 ヨコハマ・クリエイティブシティ・センター（YCC）において  
 「『横浜文化創造都市スクール』展開に関する覚書」を締結します。

出席者：国立大学法人横浜国立大学長 鈴木邦雄  
 公立大学法人横浜市立大学長 布施 勉  
 横浜市長 林 文子

### 覚書の主な内容

- 「横浜文化創造都市スクール“北仲スクール”」は、これまで培ってきた研究の成果と人的ネットワークを活かして、都市文化創成及び都市デザインの担い手育成に取り組むとともに、実践的・具体的な事業や地域貢献活動を通して、横浜市を目指す「文化芸術創造都市～クリエイティブシティ・ヨコハマ」の実現に協力する。
- 横浜市は、「横浜文化創造都市スクール“北仲スクール”」の設立趣旨に賛同し、都市文化創成や都市デザインによるまちづくりの実績を活かして、「横浜文化創造都市スクール“北仲スクール”」による社会貢献のための研究・教育など、具体的な活動に協力する。
- 覚書は、平成24年3月31日まで有効とする。期間満了までに活動の実績を検証し、その後の協働のあり方について別途協議を行うこととする。

### 当日のながれ

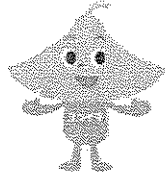
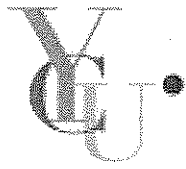
11月19日（木）  
 17:00～17:45 北仲スクール内覧会 【会場：北仲スクール】  
 18:00～19:00 記念トーク 【会場：ヨコハマ・クリエイティブシティ・センター】  
 19:00～19:15 覚書締結 【会場：ヨコハマ・クリエイティブシティ・センター】  
 ※ 市長参加予定 19:00～

- ①ヨコハマ・クリエイティブシティ・センター(YCC)：中区本町6-50-1(みなとみらい線『馬車道駅』1b出口直結)
- ②北仲スクール：中区北仲通5-57-2(みなとみらい線『馬車道駅』2番出口から徒歩1分)



### 《取材のお申込み及びお問合わせ先》

北仲スクール事務局 TEL:045-263-9075 E-mail:info@kitanaka-school.net



市大キャラクター  
「ヨッチェー」

記者発表資料  
平成22年2月8日  
公立大学法人横浜市立大学  
学務センター長  
中川 潤 Tel. 787-2047

横浜市政記者、横浜ラジオ・テレビ記者 各位

## 北仲スクール連続講座「アートとコミュニティ」第1弾 横浜市大の教員・学生が参加する「台湾レポート」を開催

横浜市立大学を含む7大学によって運営される北仲スクール（横浜文化創造都市スクール）は、平成22年2月26日（金）から28日（日）の3日間、ワークショップ「台湾レポート」を開催します。このワークショップ「台湾レポート」の各種イベントに、本学から鈴木伸治准教授と鈴木ゼミの学生が参加します。

ワークショップ「台湾レポート」は、北仲スクールの連続講座「アートとコミュニティ」の第1弾として開催され、アジアの都市との交流を通じて地区再生における芸術の役割を探り、講座を通して横浜とアジアの都市との長期的な文化交流が始まることを目指します。

また、「台湾レポート」では、横浜市の黄金町と台北市の龍山寺地区に焦点をあて、町並み保存と、芸術文化活動を通じたまちの再生について、日本と台湾双方の関係者をゲストとして招聘し、情報・意見を交換します。

本学の鈴木准教授と鈴木ゼミ生は、黄金町の地元協議会と協働運営する“安全・安心まちづくりの拠点『Kogane-X Lab. (コガネックスラボ)』”開設(平成19年6月)に中心的に携わり、その後も諸活動を通して、地域からの情報発信や、集客によるまちのにぎわいの創出、地区活性化を目指す取り組みを行ってきました。

今回の「台湾レポート」では日台双方の活動を再考する試みによって、新たなアイデアを創出することを目的とします。まちづくりと芸術文化活動にご関心をお持ちの一般の方も参加できます。

### ◆ 開催日程：

平成22年2月26日(金)～2月28日(日)

※3日間のワークショップの終了後、3月1日(月)～3月7日(日)のいずれかでアーティストによるワークショップを行います。詳細は2月26日(金)オープニング・トーク時にお知らせします。

### ◆ テーマ・会場：

2月26日(金) 18:30～20:00 <オープニング・トーク：地区再生のもうひとつの道>  
会場：横浜アーバンラボ

2月27日(土) <分科会：台湾からみた黄金町、日本からみた龍山寺剥皮寮>

14:30～16:00/まちづくりトークとアートトーク

17:00～18:30/日本語トークと台湾語トーク

会場：黄金スタジオ、バザール・コミュニティ（同時開催）

19:00～21:00 <ウエルカム・パーティー> 会場：黄金スタジオ

2月28日(日) 13:00～16:00 <オフィシャル・シンポジウム：アートとコミュニティ>

(終了後17:30までレセプション) 会場：BankART Studio NYK(馬車道駅)

### ◆ 参加費：無料

### ◆ 取材のお申込み：不要（当日直接会場へお越しください）

裏面あり

<2月26日(金)～2月28日(日)のイベント概要>

開催日	1日目: 2/26(金)	2日目: 2/27(土)	3日目: 2/28(日)
イベント名	○オープニング・トーク: 地区再生のもうひとつの道	○分科会: 台湾からみた黄金町、日本からみた龍山寺剥皮寮(2ヶ所同時開催) ○ウエルカム・パーティー	○オフィシャル・シンポジウム: アートとコミュニティ
イベント内容	黄金町と龍山寺地区のプロジェクトを、都市計画の視点から対談形式で語ります。 ※スピーカーの鈴木准教授と丘如華秘書長は、2009年9月に横浜で開催されたCITYNET横浜市大Sessionにてまちづくり活動のバリエーションを行うなど、国際的な視点からまちづくりに携わっています。	昼・夕の2回に分けて、台湾と日本のゲストが2つのテーブルを囲み、意見交換を行います。 終了後は、横浜市大鈴木ゼミの学生主催のパーティーを行います。学生が黄金町の商店との協力交渉を行いながら企画したパーティーで参加者を黄金町に歓迎します。	黄金町と龍山寺地区におけるまちづくりとアートの関係についてラウンドテーブル・ディスカッションを行います。
スピーカー・パネリスト等	スピーカー: 鈴木伸治(横浜市立大学准教授)、丘如華(台湾歴史資源経理学会秘書長)	参加者: 鈴木伸治、丘如華、山野真悟(NPO法人黄金町エリアマネジメントセンター事務局長)、胡朝聖(キュレーター)、本間純(アーティスト)、伊東純子(デザイナー/アーティスト)、陳敬賢(アーティスト)、周靈芝(アーティスト)、五島朋子(鳥取大学地域学部附属芸術文化センター准教授)、吳慧貞(キュレーター)	パネリスト: 参加者全員
時間	18:30-20:00	○1stラウンド: 14:30-16:00/まちづくりトークとアートトーク ○2ndラウンド: 17:00-18:30/日本語トークと台湾語トーク ○パーティー: 19:00-21:00	13:00-16:00 終了後、17:30までレセプション
会場	横浜アーバンラボ (横浜市中区北仲通5-57-2北仲BRICK1階)	○分科会とパーティー: 黄金スタジオ内「試聴室その2」 (横浜市中区黄金町2丁目7番地先) ○分科会: パザール・コミュニティ (横浜市中区日ノ出町2-158、TEL&FAX:045-261-5467)	BankART Studio NYK (横浜市中区海岸通3-9)
参加費	無料	無料	無料

「北仲スクール(横浜文化創造都市スクール)」とは

横浜国立大学(代表校)、横浜市立大学、東京藝術大学、神奈川大学、関東学院大学、東海大学、京都精華大学の7大学によって運営されるサテライト・スクール。1962年竣工の歴史的建造物「旧帝蚕倉庫事務所」を拠点に、都市文化創生と都市デザインを担う人材の育成を図ります。

「公開講座」「ワークショップ」「試行授業」「シンポジウム」の4つを通して2009年10月のプレオープンより数々のイベントを企画し、2010年4月の正式開校を目指しています。

※北仲スクールの活動は、文部科学省「平成21年度大学教育のための戦略的大学連携支援プログラム」の採択を受けて進められています。

【イベントお問合せ先】

北仲スクール事務局

〒231-0003横浜市中区北仲通5丁目57-2 北仲ブリック2階

電話: 045-263-9075

FAX: 045-263-9076

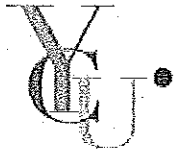
E-mail: art-and-community@kitanaka-school.net

## 16 先端医科学研究センターの研究成果

No.	年月日	掲載メディア	見出し	資料番号
1	平成19年10月27日	日本経済新聞、読売新聞、神奈川新聞、テレビ神奈川	横浜市大 最先端技術で研究開発 実用化9件計画始動 疾病予防や患者負担減へ	
2	平成20年5月12日	日本経済新聞、神奈川新聞	難治性てんかん <sup>原因</sup> 遺伝子を特定 横浜市大など発症解明に道	1
3	平成20年6月16日	日経産業新聞	薬に磁性 薬効も維持 横浜市大など新設計法	
4	平成20年7月22日	毎日新聞	かゆみ抑制物質を発見 横浜市立大学 アトピー治療に期待	2
5	平成20年8月5日	神奈川新聞	横浜市大研究チーム かゆみの抑制作用 タンパク質を発見 アトピー治療に朗報	2
6	平成20年9月5日	日本経済新聞	幹細胞移植し臓器再生 横浜市大 "血管網持つ肝臓" 作成	
7	平成20年10月5日	テレビ朝日	人工すい島作成計画	
8	平成20年12月1日	産経新聞	再生医療の今 糖尿病治療への回生弾	
9	平成20年12月2日	日刊工業新聞	薬物送達に酸化チタン 横浜市大がん治療法を開発	3
10	平成21年1月23日	科学新聞	腎糸球体の血液ろ過膜 機能維持に新たな機構 横浜市大の大野教授ら発見	4
11	平成21年2月15日	朝日新聞	【医療】 料理工夫 目指せ10グラム未満	
12	平成21年2月22日	読売新聞	腎臓のろ過膜作る遺伝子発見	4
13	平成21年5月1日	科学新聞、日経産業新聞(9月16日)	患者固有の画像情報を組み込む 世界初ミッソリハ-サル型腹腔鏡腎臓手術マーカー 横浜市立大・窪田教授らのグループ 開発	5
14	平成21年5月18日	NHK「おはよう日本」	腹くう鏡手術体験装置 世界初の開発	5
15	平成21年9月20日	日経新聞	IPS細胞 がん化防げ 医療応用に向け遺伝子解明進む	
16	平成21年9月28日	日経新聞	がん、幹細胞狙い再発防ぐ 「元凶」の研究 相次ぎ成果	
17	平成21年10月20日	日経産業新聞	前立腺がん 再発関連の遺伝子発見 横浜市大 予防・治療に道	6
	平成22年4月13日	日経産業新聞	DNA損傷防ぐ仕組み解明	7
19	平成22年5月12日	日経産業新聞	閉塞性動脈硬化LDL除去の治療効果解明	8
20	平成22年7月15日	読売、日経産業、朝日、毎日他	ベーチェット病の原因遺伝子発見	9
21	平成22年9月30日	日経産業他	信号伝達たんぱく質の立体構造を解明	10

【詳細は別紙】





横浜市立大学医学研究科 松本教授ら研究グループが、  
**難治性てんかん性脳症の原因遺伝子を発見！**  
-シナプス小胞の開口放出障害がてんかんの原因に-

～ 『Nature Genetics』 オンライン版（米国5月11日付：日本時間5月12日）に掲載されました。～

**☆研究成果のポイント**

- 全ゲノムマイクロアレイを用いた染色体構造異常のスクリーニングにより遺伝子単離に成功
- *STXBPI* 遺伝子の遺伝子欠失あるいはヘテロ接合性ミスセンス変異<sup>\*1</sup>が大田原症候群の原因
- 変異タンパク質は構造的に不安定で、機能が著しく低下している
- シナプス小胞の開口放出障害<sup>\*2</sup>がてんかんに繋がるという、新しいてんかんの発症機構を示唆

横浜市立大学医学研究科・才津浩智助教、松本直通教授（遺伝学教室）らは、新生児期から乳児期早期にかけて発症する難治性のてんかん性脳症である大田原症候群の原因遺伝子を発見しました。この研究は、山形大学小児科・加藤光広講師を中心とする小児神経専門医グループ、横浜市立大学医学研究科・緒方一博教授（第一生化学教室）らとの共同研究<sup>\*3</sup>による成果であり、横浜市立大学先端医科学研究センターが推進している研究開発プロジェクトの成果のひとつです。

大田原症候群（early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst：EIEE）は、難治性のてんかん発作に加えて重度の精神運動発達遅滞を呈するてんかん性脳症であり、小児神経科医の大田原俊輔先生が1976年に世界にさきがけて疾患概念をまとめたものです。

共同研究グループは、全ゲノムマイクロアレイを用いた染色体構造異常のスクリーニングを行い、1人の患者さんで第9染色体の微細欠失を同定しました。この領域に位置する *STXBPI* 遺伝子について他の患者さんで遺伝子変異を調べたところ、4人の患者さんで特異的な変異を認め、うち3つは新生突然変異であることを確認しました。*STXBPI* 遺伝子は神経細胞におけるシナプス小胞の開口放出に重要な役割を果たすことが知られている MUNC18-1 タンパク質をコードします。共同研究グループは、患者さんで見つかった変異を有する MUNC18-1 は構造的に不安定で、また機能が著しく低下していることを明らかにしました。

本発見は、治療に抵抗性を示す重度のてんかん性脳症の原因遺伝子を明らかにしたばかりでなく、シナプス小胞の開口放出障害という新しいてんかんの発症機構を強く示唆するものです。今後、シナプス小胞の開口放出という観点からてんかんの病態の理解がすすみ、本疾患の新しい治療法の開発に大きく寄与することが期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature Genetics』オンライン版（米国5月11日付：日本時間5月12日）に掲載されました。

## 1. 研究手法と成果

### (1) 全ゲノムマイクロアレイによる染色体構造異常の同定

共同研究グループは、横浜市立大学医学研究科・水口剛助教（遺伝学教室）が開発した全ゲノム解析用 BAC マイクロアレイ<sup>※6</sup>を用いて、新生児一乳児期発症の難治性てんかんに合併する染色体異常をスクリーニングし、EIEE の女児症例で第 9 染色体長腕（9q33.3-q34.11）の微細欠失を同定しました（図 1A）。白血球染色体標本を用いた蛍光 *in situ* hybridization 法により、約 2.0Mb の欠失が患者さんのみに存在し、御両親では欠失が認められないことを確認しました。これらの結果は、微細欠失は患者さんに起こった新生突然変異であり、EIEE の原因になっている可能性が極めて高いことを意味しました。

### (2) EIEE 患者における *STXBP1* 遺伝子変異の同定

微細欠失の領域には 41 個の遺伝子が含まれていました。共同研究グループは、ヒト脳での発現が報告されていた *syntaxin binding protein 1* (*STXBP1*) を候補遺伝子として、EIEE 患者 13 名で変異解析を行いました。その結果 4 名の患者でヘテロ接合性ミスセンス変異を認めました。これらの変異は対照健常人 250 名に認められず、3 つの変異については新生突然変異であることを確認しました。また、すべて多種間で高度に保存されたアミノ酸の置換をもたらす変異でした。変異の認められた患者さんの核磁気共鳴画像法 (MRI) 検査では、明らかな脳形成異常は認められず、特徴的な *suppression-burst* パターンの脳波を示しました。

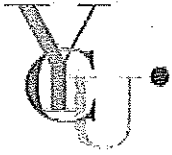
### (3) 変異タンパク質の機能解析

変異によるアミノ酸の置換は、*MUNC18-1* の立体構造上、内部に位置する疎水性アミノ酸で生じており、立体構造を不安定にさせることが予想されました。共同研究グループは、正常型 (WT) と変異型 (C180Y) のタンパク質を精製し、その構造と機能を解析しました。その結果、変異タンパク質は正常型と比べてタンパク質の折りたたみが不十分であり、また熱に対する安定性が著しく低下していることが明らかとなりました。更に、シナプス小胞の開口放出に必須の *STX1A* タンパク質との結合を調べたところ、変異タンパク質では開口放出を促すタイプの *STX1A* との結合が著しく低下していることが明らかとなりました（図 4e, f）。これらの結果は、変異タンパク質は正しく機能できないことを示しており、変異により神経細胞からのシナプス小胞の開口放出が低下し、てんかんの発症に繋がったことを示唆します。

## 2. 今後の期待

特に、新生児期から乳児期早期に発症する難治性てんかんでは、原因遺伝子が明らかになっていない症例がほとんどであり、予後の推定、治療方針の決定、遺伝カウンセリングなど、診療の様々な局面に大きな問題を与えています。今回、EIEE の原因遺伝子の 1 つが *STXBP1* 遺伝子であることを世界に先駆けて発見したことは、EIEE の遺伝子診断を可能とし、この分野の医療を一步前進させる成果となりました。また、EIEE の原因遺伝子の同定により、今後、EIEE の病態、発症のメカニズムが急速に解明され、近い将来、治療に繋がることが期待できます。さらに、*STXBP1* 以外のシナプス小胞の開口放出に関わる遺伝子の変異を調べることで、新たなてんかんの原因遺伝子を見つけることが期待できます。





2008年 7月  
公立大学法人横浜市立大学

## 横浜市立大学医学研究科 五嶋教授らの研究グループが アトピー性皮膚炎新規治療薬の可能性を持つ分子を確認！ — セマフォリン 3A:その他の難治性そう痒性皮膚疾患にも応用の可能性 —

横浜市立大学医学研究科・五嶋良郎教授(ごしまよしお・分子薬理神経生物学)らのグループは、セマフォリン 3A (Sema3A) という分子が、これまでにない画期的な薬理作用により、アトピー性皮膚炎をはじめとする難治性掻痒性皮膚疾患の新規治療薬となる可能性があることを発見しました。この研究は、横浜市立大学医学研究科・池澤善郎教授(いけざわぜんろう・環境免疫病態皮膚科学)、山口絢子(やまぐちじゅんこ・同大学院生)らとの共同研究による成果であり、横浜市立大学先端医科学研究センターが推進している研究開発プロジェクトの成果のひとつです。

### ☆ 研究概要

アトピー性皮膚炎は、強い痒みを伴い慢性の経過をたどる湿疹病変です。その患者数は日本や欧米諸国において近年増加する傾向にあります。体だけでなく、顔やくび、腕や下肢などの露出部に、長期にわたって激しい痒みを伴う皮疹が出現し、精神的にも身体的にも大きな負担となります。つまりアトピー性皮膚炎は、ありふれた病気でありながら、うまく病気をコントロールできないと生活の質を大きく落とす危険をもつ厄介な皮膚病なのです。

ヒトは痒みを感じると搔破します。搔破という刺激は皮膚に分布する痒み神経の成長を促すので、皮膚内の神経量が増加します。すると、痒みに対して非常に敏感な状態になります。この「痒み過敏状態」は更なる搔破を引き起こすためまた皮膚の神経線維量が増える、という悪循環に陥ってしまいます。更に、搔破という行為自体が皮膚を傷つけるので、湿疹病変が治りにくくなり長引きます。こうした一連の悪循環は「痒み-搔破回路」と呼ばれ、アトピー性皮膚炎の増悪・慢性化の大きな一因として注目されています。

本グループは、神経の成長を阻害する働きを持つセマフォリン 3A(Sema3A)とよばれる物質に注目しました。そしてこの物質をアトピー性皮膚炎マウスの皮膚へ投与することにより、皮膚炎が改善し搔破回数も低下するという画期的な発見をしました。顕微鏡での観察では、Sema3A を投与されたマウスの皮膚では皮膚神経量が減り、しかもアレルギー反応に関与する炎症細胞が減っていることを明らかにしました。これは、アトピー性皮膚炎を神経的かつ免疫的に抑え「痒み-搔破回路」を断ち切るという、かつてない作用機序による治療効果を示した最初の報告となります。なお、Sema3A 投与に伴う異常行動は特に認めませんでした。Sema3A によりアトピー性皮膚炎に対する全く新しい治療法を確立することができれば、今までの治療では改善のみられない患者さんに多大な福音をもたらすと期待されます。

※ 本研究成果は、Journal of Investigative Dermatology (2008) のオンライン版に7月11日に掲載されました。

※ 本研究は、平成 18-19 年度横浜市立大学研究戦略プロジェクト事業共同研究推進費、平成 19 年度(財)横浜総合医学振興財団萌芽的研究助成、平成 20 年度文部科学省受託研究費により行われています。

## ☆研究成果のポイント

【Sema3A という分子がアトピー性皮膚炎マウスの皮疹改善に有効であることを初めて発見した】

⇒●**全く新しい作用点**：Sema3A の作用機序は、現在の標準的アトピー性皮膚炎治療薬であるステロイド外用薬や抗ヒスタミン薬とは全く違うため、今までの治療で難治であった患者さんにも効果が期待でき、また既存薬との併用も可能、という大きな利点がある。しかも Sema3A は元々体内に存在する物質である。

●**同様の報告は国内外を通じて皆無**：Sema3A を皮膚病治療に応用した報告は無く、画期的(特許申請中)。

●**高いニーズ**：アトピー性皮膚炎患者は過去 10 年間で 1.5~2 倍に増加した。既存薬に抵抗性の難治性患者さんも少なくない。また、痒みを伴う皮膚疾患はアトピー性皮膚炎に限らず相当数あるが、こうした瘙痒性皮膚疾患にも Sema3A は応用可能と考えられる。本研究は、アトピー性皮膚炎をはじめとする多くの瘙痒性皮膚疾患をターゲットにするため新たな産業技術のニーズを生む可能性が高く、社会的に貢献すると考えられる。

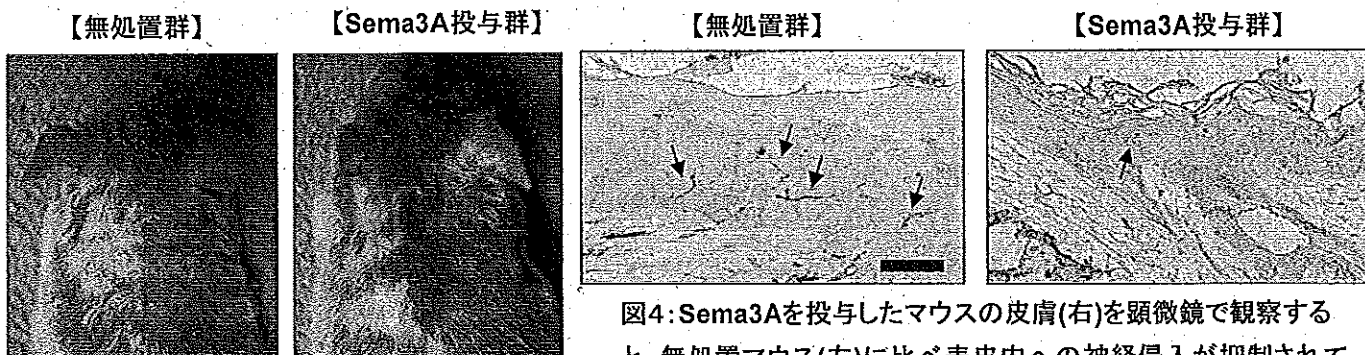
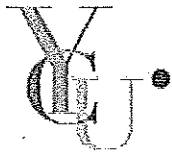


図 1 : Sema3A を投与したマウス(右)では、無処置マウス(左)に比べ皮疹が改善した。

図4:Sema3Aを投与したマウスの皮膚(右)を顕微鏡で観察すると、無処置マウス(左)に比べ表皮内への神経侵入が抑制されていた。

Junko Yamaguchi *et al.*, Semaphorin3A Alleviates Skin Lesions and Scratching Behavior in NC/Nga Mice, an Atopic Dermatitis Model, *Journal of Investigative Dermatology* (2008)より

2008年11月  
公立大学法人横浜市立大学

## 横浜市立大学先端医科学研究センター 窪田教授らの研究グループが 酸化チタンナノ粒子と超音波照射による抗がん作用を確認！ — ドラッグデリバリーシステムに基づく新規がん治療法の確立を目指す —

横浜市立大学先端医科学研究センター・窪田吉信教授（くぼたよしのぶ・泌尿器病態学）らのグループは、体内投与可能なサブナノサイズの酸化チタンナノ粒子と超音波の外部エネルギーを組み合わせることで、標的となる腫瘍部位のみで選択的に薬効を発揮させることができる、ドラッグデリバリーシステム（DDS；薬物送達システム）に基づいた新規がん治療法の可能性を実証しました。この研究は、TOTO株式会社、神奈川歯科大学・李晶一教授（りまさいち・薬理学）との共同研究による成果であり、先端医科学研究センターが推進している研究開発プロジェクトの成果のひとつです。

### ☆研究概要

一般的にがん治療は、長期間にわたって繰り返し持続されるにつれ、治療やその副作用によって患者さんの Quality of Life (QOL；生活の質) を徐々に低下させてしまいます。そのため、この QOL が少しでも改善されるような、効果的な新規がん治療法の確立が望まれています。

本グループは、様々な化学反応を触媒・促進する酸化チタンとよばれる物質に着目しました。酸化チタンは紫外線を照射すると光触媒作用によって抗がん作用に寄与する活性酸素種を生成、強い酸化反応を引き起こすことが知られており、本グループではこれまで、これを応用して酸化チタン光触媒が抗がん作用を示すことを実証してきました。そして今回、がん部位へ選択的に集積する酸化チタンナノ粒子を開発し、集積後に超音波照射をすることで高い抗がん作用を示すことをモデルマウスで実証しました。

がん組織にある新生血管は正常組織の血管に比べて物質透過性が高いため、分子サイズの大きな高分子化合物ががん組織に透過・移行する効果が知られており、酸化チタンナノ粒子のサイズをうまくコントロールすることで腫瘍へ集積できると考えられます。そこで通常、生体内の環境で凝集してしまう酸化チタンナノ粒子の表面を親水性ポリマーであるポリエチレングリコールでコートし、50 nm 程度で安定して分散させることに成功しました。この酸化チタンナノ粒子を蛍光標識して坦がんマウス（ヒト膀胱癌細胞 T24）に尾静注投与すると、12 時間後にはがん部位へ選択的に集積しました（図 1）。

次に、酸化チタンナノ粒子に超音波照射を行うと、活性酸素種の生成が促進されることを特異的な蛍光プローブおよび ESR 法を用いて確認しました。そこで、坦がんマウス（ヒト膀胱癌細胞 T24）に酸化チタンナノ粒子を尾静注投与し、がん部位に集積したタイミングで超音波照射を行い、腫瘍体積の推移を測定したところ、他のコントロール群に比べて抗がん作用が非常に高く、最終的には治療したすべてのマウスにおいて完全に退縮しました（図 2）。

この DDS 機能を有する酸化チタンナノ粒子と超音波照射による新規のがん治療を目指しますが、実現すると多くのがんに適応可能で、これまでよりも副作用が大幅に低減され、患者さんへの負担が少ない効果的な治療法を提供できるものと期待されます。

- ※ 本研究成果は、10月28日から30日まで名古屋市にて開催された日本癌学会で発表されました。
- ※ 本研究は、平成14～18年文部科学省科学研究費補助金、平成18～19年文部科学省科学研究費補助金、平成18～20年TOTO株式会社との共同研究費により行われていました。

### ☆研究成果のポイント

- ①表面修飾によって生体投与に適した分散性の高い酸化チタンナノ粒子の作製に成功
- ②酸化チタンナノ粒子は超音波照射時に抗がん作用に寄与する活性酸素種の生成を促進することを確認
- ③マウスに静注投与した酸化チタンナノ粒子はがん部位に集積することを確認
- ④集積後、超音波照射することで高い抗がん作用を示す

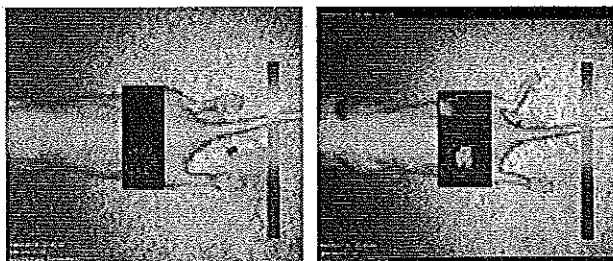


図1 蛍光イメージング像

図左は投与直後、図右は投与後12時間経過後。がん部位は図中の赤い点線部。他の正常部位に比べて強い蛍光強度を認め、酸化チタンナノ粒子はがん部位へ選択的に集積することが確認された。

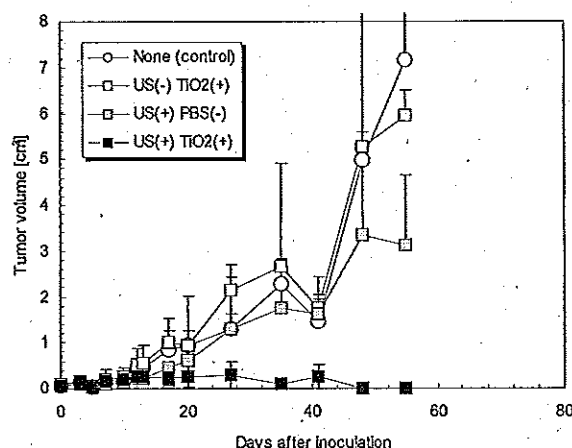
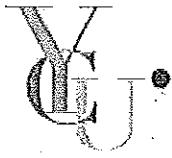


図2 腫瘍体積の推移

酸化チタンナノ粒子と超音波照射との組み合わせ（図中US(+)TiO2(+)）において、他のコントロール群に比べ高い抗がん作用を示した。

(n=3, mean±SD)

2009年1月  
公立大学法人横浜市立大学

## 横浜市立大学先端医科学研究センター 大野教授らの研究グループが 腎糸球体の血液ろ過膜の機能維持に関わる新たな分子機構を発見！ —腎糸球体疾患の病態解明と新たな予防・診断・治療法の開発を目指す—

横浜市立大学先端医科学研究センター（分子細胞生物学教室）の大野茂男教授、廣瀬智威助教、秋本和憲助教、大学院学生の佐藤大輔氏らの研究グループは、糖尿病などの様々な原疾患に由来する慢性腎不全の大部分を占める腎糸球体変性疾患のモデルマウスの作成に成功しました。さらに、このモデルマウスを利用して腎糸球体の要となっている血液ろ過膜の機能維持に関わる新たな分子機構を見いだしました。腎糸球体変性疾患の病態解明に加えて、新たな診断・治療法の開発に弾みがつく成果です。

本研究は、当センターが推進している研究開発プロジェクトの成果の一つです。

### ☆研究の背景

我が国では糖尿病などの様々な原疾患に由来する慢性腎不全の患者が約28万人おり、その治療としての腎臓透析の費用は年間1兆3千億円に達して医療経済を圧迫する大きな要因となっています。さらにその患者数は毎年1万人ずつ増加しています。この慢性腎不全の80%は腎糸球体変性疾患ですが、腎糸球体の変性の機構については未だにほとんど不明です。

### ☆研究の概要

腎臓の血液ろ過機能の要は、ポドサイト（たこ足細胞）と呼ばれる特殊な細胞の間でできた「すのこ状」の特殊な膜、「スリット膜」です。スリット膜がどのようにして血液をろ過しているのかに関しては、「すのこ」をきちんと配列させる機構があることは知られていましたが、その実体は不明でした。当センターの研究グループでは、スリット膜が特殊な細胞間接着装置である点に着目しました。

本グループはこれまでに、線虫の受精卵の極性を決定している分子（細胞極性遺伝子群、aPKC-PAR系）が、生体の構築と機能などに関わる様々な局面で、生命にとって根源的に重要な役割を果たしていることを世界に先駆けて明らかにしてきました。例えば、aPKC-PAR系生体組織を覆っている上皮細胞の細胞間接着装置の形成と維持を介して、細胞集団の組織化に重要な役割を果たしています。

今回、細胞極性遺伝子 aPKC を腎糸球体のポドサイトでのみ欠失させたマウスを作成したところ、一端形成されたスリット膜が徐々に変性し、最終的に巣状糸球体硬化症を呈して死に至ることを見いだしました。さらに、試験管内で培養した腎糸球体や培養細胞を用いた実験から、細胞極性 aPKC-PAR 系がスリット膜の「すのこ」の材料となる分子を「すのこ状」に維持しておく段階に関わっていることを見いだしました。

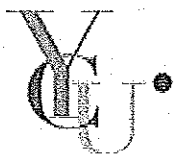
様々な原因でスリット膜の「すのこ」の変性が起きますが、今回その維持の機構の一端が明らかになったこととなります。今後このマウスモデルを用いて、巣状糸球体硬化症の発症過程をさらに詳細に調べることも可能となりました。これらの成果は、糸球体変性疾患の新しい診断法の開発に直結するばかりでなく、新しい予防や治療法の開発につながります。

※ 本研究成果は、昨年6月カナダで開催された「International Podocyte Conference」及び12月に神戸市で開催された「日本分子生物学会年会・日本生化学会大会 合同大会」で発表されました。また、米国の学術誌『PLOS ONE』に1月14日に掲載されました。

※ 本研究は、文部科学省科学研究費、文部科学省・JST 都市エリア産学官連携促進事業、文部科学省21世紀COEプログラムの助成により行われました。

#### ☆研究成果のポイント

- 腎系球体変性疾患のモデルマウスの作成に成功
- 血液ろ過に関わる腎系球体スリット膜の維持に関わる分子の発見  
→糸球体変性疾患の新しい診断・治療法開発の可能性



## 横浜市立大学先端医科学研究センター及び附属病院が 患者固有の画像情報を組み込む世界初の ミッションリハーサル型腹腔鏡腎臓手術シミュレータの開発に成功！

### ☆研究成果のポイント

- 世界で初めて、患者固有の情報を組み込み、ミッションリハーサルを主目的とした腹腔鏡腎臓手術シミュレータの開発に成功。
- このシミュレータにより、手術前に高度手術のプランニングとリハーサル及びトレーニングが可能となり、患者にやさしい高度手術の成績と安全性の向上が期待される。

横浜市立大学先端医科学研究センター及び附属病院・窪田吉信教授（くぼたよしのぶ・泌尿器病態学）らのグループは、手術前に、CTやMRI画像情報の高速演算処理とビジュアル画像化及びそれに連動する模擬操作機器の開発により個々の患者に対応した条件下での手術シミュレーションが可能となる世界初のミッションリハーサル型腹腔鏡手術シミュレータを開発しました。

このシステムの実用化により、術前に患者固有の解剖学的条件下での手術毎のシミュレーションとトレーニングが可能となり、高度手術の成績と安全性の向上への寄与が期待されます。

この研究は様々なシミュレーション技術に実績のある三菱プレシジョン株式会社（社長・北山忠善）技術開発部（チームリーダー・緒方正人）と独立行政法人理化学研究所・生体シミュレーションチーム（チームリーダー・姫野龍太郎、現情報基盤センター長）、生物基盤構築チーム（チームリーダー・横田秀夫）との共同研究による成果です。

### ☆研究概要

医療技術と医療機器の進歩により、腹部手術の多くが急速に腹腔鏡下に行われるようになっていきます。この手術は患者の体にやさしい低侵襲手術と位置づけられていますが、手術手技は難易度が高く、それ故に手術技術習得には時間がかかりトレーニングとトレーニングツールが不可欠です。

腹腔鏡手術用シミュレータは、現在複数のメーカーから販売されており、Part task trainer（Box, 器械のハンドリングの練習）や Task trainer（決められたシナリオに沿って練習）などは、基本技術の習得には有用です。

しかし、実際の腹腔鏡手術では患者の個々の体型が異なるのみならず、患者毎に血管の本数や走行、臓器の位置関係、腫瘍の位置や大きさが異なり、それぞれに対応した手術が要求されます。一般的に術者は、手術前に画像データを頭の中で再構築して手術に臨みますが、複雑な血管走行症例や解剖学的に珍しい症例ではこれが難しい場合が少なくありません。それ故、これらに対応した手術計画やリハーサルのできる手術シミュレータが望まれます。

本研究グループは、個々の患者のCT, MRIの画像情報を Model data generation system に取り込み、手術予定患者の解剖学的要素（腎臓、腎腫瘍、尿管、腎動静脈、大動静脈及び周囲の血管系、腎の隣接臓器、体表と筋肉）を抽出し、Surgical simulator の中で抽出した臓器を再現する実時間シミュレーションモデルと高速演算装置及び駆動装置を持つ操作装置を組み合わせ、腹腔鏡による腎臓がんに対する腎臓部分切除術や腎臓全摘出術をシナリオとした患者固有の訓練を模擬できる手術シミュレーションシステムと装置の開発に、世界で初めて成功しました。

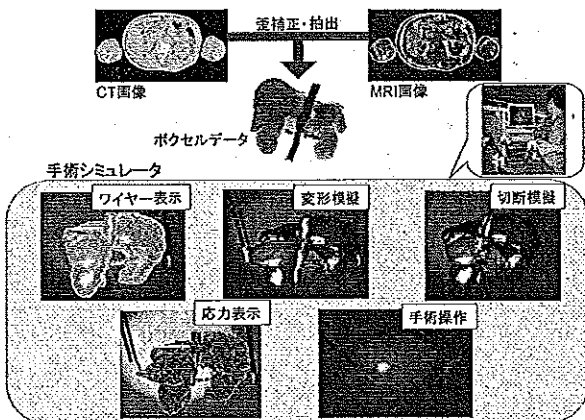
このシステムと装置はすべての腹部手術へ応用可能で、実用化により手術前に患者固有の条件下で手術のプランニングとリハーサル及びトレーニングが行えるようになります。これにより、難易度の高い高度手術の成績と安全性の向上を期待しています。

今後、横浜市大では更なる手術シナリオの改良と開発されたシミュレータ使用による手術成績（手術時間短縮，出血量減少など）の検討を行う予定です。

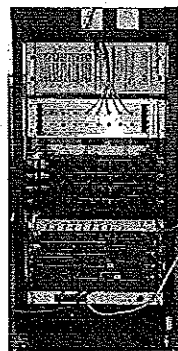
また、共同研究機関である三菱プレシジョン<sup>(\*)</sup>は商業ベースでの実用機の開発の検討に着手し、理化学研究所では、更なる生体計測データの集積と演算法や処理法の改良を行う予定です。

※ 本研究では、すでに2つの特許申請が行われ、また、4月24日からシカゴで開催されるアメリカ泌尿器科学会（American Urological Association Annual Meeting 2009）で発表される予定です。

※ 本研究は、横浜市立大学運営交付金，独立行政法人理化学研究所研究費，及び独立行政法人情報通信研究機構委託研究費，三菱プレシジョン研究費により行われています。



### Surgical Simulator System



(a) Model data generation system

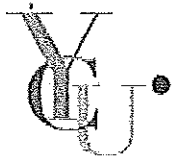
The system generates simulation model from CT data for simulation



(b) Surgical simulator

The system simulates physical behavior of organs in real-time for surgical training





## 横浜市立大学先端医科学研究センターの共同研究グループが、 前立腺癌の再発を予測できる遺伝子を発見！ (aPKC $\lambda$ /IとIL-6とのコラボレーション)

### ☆研究概要

中高年男性に多く発生する前立腺癌は急速に増加の傾向にあります。早期の前立腺癌の治療成績は良好ですが、再燃性の前立腺癌へと変化すると予後不良であり、その診断と治療法の開発が急務となっています。

横浜市立大学先端医科学研究センターの共同研究グループは、細胞極性関連遺伝子である atypical Protein Kinase C  $\lambda$ /I (aPKC $\lambda$ /I) に着目した研究から、aPKC $\lambda$ /I の発現量が多い前立腺癌組織で再発の危険性が高まることを見いだしました。更に、前立腺癌細胞株を用いた解析から、aPKC $\lambda$ /I がサイトカイン（細胞間情報伝達分子）であるインターロイキン 6 (IL-6) の発現と分泌の増加を介して前立腺癌の増殖を促進させていることを明らかにしました(図)。

IL-6 が癌の進展と関わるとの報告も踏まえると、今回の研究成果は、aPKC $\lambda$ /I と IL-6 との両者に着目することにより、前立腺癌の進展と予後の診断精度が大きく高まる可能性を示唆しています。更に、両者が亢進したケースでは IL-6 を治療標的とした治療が期待できることをも示唆しています。このような可能性の更なる検証が今後の課題です。

### ☆研究成果のポイント

- ① aPKC $\lambda$ /I の発現量が多い前立腺癌組織で再発の危険性が高まることを確認
- ② aPKC $\lambda$ /I の発現量が多くなる前立腺癌の再発を予測できる因子であることを確認
- ③ 前立腺癌細胞での aPKC $\lambda$ /I の発現量の増加は IL-6 の産生を通して癌を進展させることを確認

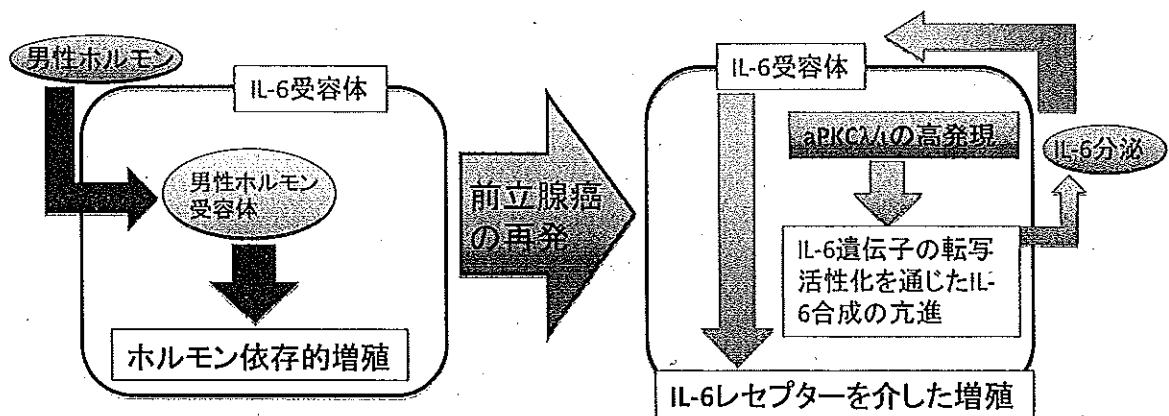
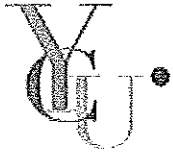


図 前立腺癌細胞内での aPKC の機能模式図

※本研究成果は、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS, September 22, 2009, 106(38):16369-74)に掲載されました。

※本研究成果は、先端医科学研究センターの研究開発プロジェクト（窪田吉信教授（泌尿器病態学）、大野茂男教授（分子細胞生物学））の研究成果の一つです。特に、本研究では、石黒斉客員准教授（泌尿器病態学）、秋本和憲助教（分子細胞生物学）、長嶋洋治准教授（分子病理学）、上村博司准教授（泌尿器病態学）らの若手研究グループが大きく貢献しました。

※本研究は、文部科学省科学研究費により行われました。



## 横浜市立大学先端医科学研究センターの研究グループが、 ゲノムと遺伝子発現を統御する新たな機構を発見！ —全く新しい原理に基づく抗がん剤の開発の可能性—

### ☆ 本研究成果のポイント

#### 「Masters of Integrity、(ゲノムの) 無傷性の支配者」

がんの新規診断法や治療法の開発につながる遺伝子を発見しました。

→ゲノムのもつ情報が正確に再現されないことが、様々な疾患の原因となります。  
新たに発見された遺伝子は、放射線や抗がん剤で傷ついたDNAを修復したり、  
遺伝情報の再現を助けたり、ゲノムの働きを無傷の状態に保全するという大切な役割を果たしていることがわかりました。

横浜市立大学大学院医学研究科分子細胞生物学、博士課程学生・泉奈津子氏らが、DNAの損傷や遺伝子発現エラーなどからゲノムと細胞を守る、PIKKと呼ばれるタンパク質リン酸化酵素群を制御する新たな機構を見いだしました。

幹細胞やがん幹細胞におけるゲノムの無傷性を保障する機構、がん幹細胞における放射線や抗がん剤への耐性の克服に対してもヒントを与える成果です。

本研究は、先端医科学研究センターの大野茂男教授、山下暁朗客員准教授、平野久教授らが推進している研究開発プロジェクトの成果の一つでもあります。

### ☆ 研究の背景

ゲノムDNAにコードされた遺伝情報は、RNAを通じてタンパク質に翻訳されます。ゲノムの配列こそが私たちの身体の働きを決めています。最近の研究から、ゲノムの配列が厳密に保たれること、その維持と発現が正確に行われること、つまり、ゲノムの無傷性の保全に関わる機構のいくつかが明らかとなりつつあります。一つは、ゲノムの働きを決めるクロマチンの制御やテロメアの維持、遺伝子発現制御などに関わるタンパク質であるRuvBL1/2を含む様々なタンパク質複合体の存在です。もう一つは、Phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase (PIKK) 群と呼ばれ、ゲノムにコードされた遺伝子が正確に発現されることを監視する機構の存在です。

ゲノムの無傷性がいかに保障されているのかという問題は、幹細胞のゲノムの維持という観点から極めて重要な問題です。さらに、がんの再発に際して大きな役割を果たしていると考えられているがん幹細胞の自己複製の機構という観点でも、極めて重要な問題です。

## ☆ 研究の概要

本研究グループは、PIKKの一つであり mRNA の品質を監視する役割を担うタンパク質リン酸化酵素 SMG-1 の解析の過程で、上述した RuvBL1/2 が、SMG-1 に相互作用して、mRNA の品質監視に関わっていることを見いだしました。さらに、ゲノムの働きを決めるクロマチンの制御やテロメアの維持、遺伝子発現制御などに関わる様々なタンパク質複合体が含まれることが知られていた RuvBL1/2 というタンパク質が、SMG-1 のみならず DNA 修復や mRNA 翻訳に関わる各々の PIKK に個別に結合し、放射線などで DNA に傷がついたときに起きる修復機構に、大きな役割を果たしていることを突きとめました。

今回の研究により、ゲノムの無傷性を統御している機構の存在が明らかとなりました。Science Signaling 誌の編集者は、「Masters of Integrity、(ゲノムの) 無傷性の支配者」の発見、という言い方で今回の研究成果を紹介しています。

この機構は、がん幹細胞が放射線や抗がん剤に耐性を示す機構の一端であると考えられ、全く新しい抗がん剤の開発にも弾みをつけることが期待されます。

※ 本研究成果はアメリカ科学振興協会が出版する学術雑誌『Science Signaling』4月6日号に掲載されます。

Izumi N, Yamashita A, Iwamatsu A, Kurata R, Nakamura H, Saari B, Hirano H, Anderson P, Ohno S, **AAA+ proteins RUVBL1 and RUVBL2 coordinate PIKK activity and function in nonsense-mediated mRNA decay.** *Science Signaling* 3, ra27 (2010).

※ 本研究は、文部科学省科学研究費、科学技術振興調整費、独立行政法人科学技術振興機構 さきがけ研究などの助成により行われました。



## 横浜市立大学附属病院 病態制御内科研究グループが、 血液透析患者の治療抵抗性閉塞動脈硬化症を改善する 可能性に関する論文を発表

### ☆概要

横浜市立大学附属病院先進医療推進センターとの協力のもと、本附属病院腎臓高血圧内科で施行している『血液透析患者における閉塞性動脈硬化症 (ASO) に対する LDL アフェレシス治療\*』に関する研究成果の一部が、今回、Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (米国心臓病協会雑誌 AHA Journal) の5月号に掲載されました。

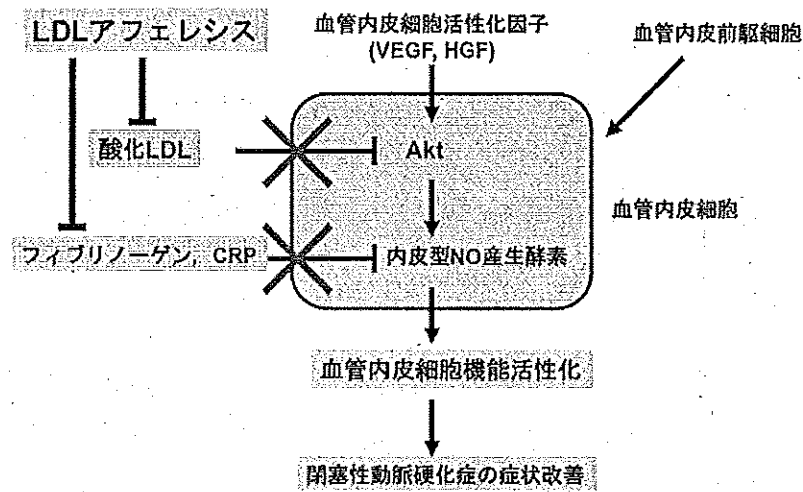
本研究は、大学院医学研究科病態制御内科学の大学院生(4月から附属病院腎臓高血圧内科非常勤診療医)の池谷裕子博士、田村功一准教授、戸谷義幸准教授、梅村敏教授らが中心となっており、学会においては、第29回日本アフェレシス学会学術大会(広島)ではシンポジウムに、第54回日本透析医学会学術集会・総会(横浜)ではワークショップに採用されるなど注目を集めています。

\*患者の血液中存在する動脈硬化の主因である LDL コレステロールを取り除き、病気の改善を図ろうとする治療法。

### ☆ 研究の内容

維持血液透析患者では多数のリスクファクターを持つために、非透析患者の場合に比べて重症な閉塞性動脈硬化症 (ASO) が多くとされています。治療として、リスクファクターの是正、薬物療法として抗血小板薬やプロスタグランジン製剤や抗トロンビン薬が使用され、血管外科的治療としてインターベンションや血行再建が施行されます。しかし、維持血液透析患者では治療抵抗性の難治例が多く、切断術を施行することが少なくありません。LDL アフェレシスは高コレステロール血症をとともなう治療抵抗性 ASO にも臨床応用されるようになりましたが、LDL アフェレシスの効果と治療効果の機序に関しては不明な点が多くあります。そこで、本技術では、慢性維持透析施行中の治療抵抗性の難治性重症 ASO 患者に対して LDL アフェレシスを施行して臨床症状の改善を目指し、また、LDL アフェレシスの長期的治療効果に関して、分子レベルでの作用機序について検討し、LDL アフェレシスによる酸化ストレス抑制作用、あるいは血液凝固因子や炎症因子の除去作用によって、血管内皮細胞の NO 合成酵素の活性化をもたらすことにより血管内皮細胞機能を回復して閉塞性動脈硬化症の症状を改善することを明らかにしました。

LDLアフェレシスは酸化ストレス、血液凝固因子、炎症ストレスを軽減することにより、血管内皮細胞機能（内皮型NO産生酵素）を活性化して血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症を改善する



Tsurumi-Ikeya Y, Tamura K, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 1058-1065.

※関連サイト

☆Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (米国心臓病協会雑誌 AHA Journal)

のWEBサイト: <http://atvb.ahajournals.org/>

☆病態制御内科学 (腎臓高血圧内科) WEBサイト: <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ninai/>

※掲載ジャーナル情報: (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:1058-1065; published online before print March 4 2010, doi:10.1161/ATVBAHA.109.200212)



2010年7月  
公立大学法人横浜市立大学

## 横浜市立大学医学研究科 水木教授らの研究グループが、 ベーチェット病の発症に遺伝子 「IL10」、「IL23R/IL12RB2」が関与することを発見！

本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature Genetics』18月号に掲載されます。

### ☆ 本研究成果のポイント

- ・日本人ベーチェット病患者を対象として、全ゲノムを網羅する DNA チップを用いてゲノムワイドな相関解析 (GWAS) を行い、IL10 と IL23R/IL12RB2 の 2 遺伝子領域が本病と顕著に相関していることを発見した。
- ・これらの 2 遺伝子領域は、トルコ人や韓国人ベーチェット病患者でも同様に強く相関しており、人種を超えてベーチェット病発症に深く関わっていることが確認された。
- ・細胞性免疫に抑制的に働く IL10 や炎症性疾患発症に深く関わる IL23R の関与が示唆されたことにより、ベーチェット病の病態の解明および新しい治療薬開発への可能性が大きく広がった。

横浜市立大学大学院医学研究科・水木信久教授（視覚器病態学）らは、慢性再発性の難治性炎症性疾患であるベーチェット病の発症に、遺伝子「IL10」、「IL23R/IL12RB2」が関与することを発見しました。この研究は、東海大学医学部・猪子英俊教授（基礎医学系分子生命科学）、北海道大学大学院医学研究科・大野重昭教授（炎症眼科学）、信州大学医学部・太田正穂准教授（法医学）らとの共同研究による成果です。

### ☆ 研究の背景

ベーチェット病は口腔内アフタ性潰瘍、眼症状、皮膚症状、外陰部潰瘍の 4 つの症状を主症状とする慢性再発性の難治性炎症性疾患です。ベーチェット病は働き盛りの青壮年期に多く発症し、長期間にわたり再発と寛解を繰り返すため、視力予後はよくありません。近年の治療法の進歩により視力の予後は改善してきましたが、今なお失明率の高い疾患です。ベーチェット病は、世界的には地中海沿岸から中近東、東アジアに至る北緯 30 度から北緯 45 度付近のシルクロード沿いの地域で多く発症する疾患であり、別名シルクロード病とも呼ばれます。日本やトルコはベーチェット病の最多発国です。ベーチェット病の発症メカニズムは未だ明らかにされていませんが、その発症には、遺伝因子と環境因子が関与することが考えられています。

### ☆ 研究の概要

ヒトゲノム全体に分布する約 50 万個の SNP（一塩基多型）について、日本人患者集団 612 人と日本人非患者集団の 740 人を対象に全ゲノム網羅的なケース・コントロール相関解析を実施し、「IL10」と「IL23R/IL12RB2」の 2 遺伝子領域の SNP がベーチェット病発症と強く関係しているこ

とを突き止めました。これらの遺伝子は異なる日本人患者集団においても同様の相関を示し (replication study)、全体でP値<sup>3</sup>が $10^{-8}$ と非常に強く本病と相関していました。しかし、これらの遺伝子が真にベーチェット病の疾患感受性遺伝子であるためには、これらが民族特異的な相関ではなく、多民族でも同様に相関していることが必要です。そこで、両遺伝子領域の SNP について、トルコ人患者集団 1,215 人とトルコ人非患者集団 1,279 人、および韓国人患者集団 119 人と韓国人非患者集団 140 人を対象に追認試験 (population based study) を行ったところ、同様の強い相関が確認され、この *IL10* と *IL23R/IL12RB2* は人種を超えてベーチェット病の発症に深く関わっていることが明らかになり、これら遺伝子領域のわずかな違い (SNP) により、ベーチェット病の発症リスクが有意に高まることが明らかになりました。その後の発現解析では、リスク SNP に相関した IL-10 の発現 (mRNA) の減少がみられました。したがって、一般に T 細胞の活性化や増殖に抑制的に働く IL-10 の発現低下や Th1 などの IL12RB2 陽性細胞のリスク SNP による易刺激性亢進 (どちらも結果的に Th1 系免疫応答を活性化)、および Th17 やマクロファージといった IL23R 陽性細胞のリスク SNP による易刺激性亢進による IL-17 や IL-6 や TNF などの産生増加が本病発症に深く関わっている可能性が考えられました。

今回の研究成果は、*IL10* 遺伝子および *IL23R* または *IL12RB2* 遺伝子を介した免疫応答がベーチェット病の発症に深く関与することを示唆する世界で初めての研究成果です。今後、発症病態や発病後の経過、治療成績や視力予後との関係を調べていくことで、ベーチェット病の発症メカニズムの解明、およびこれらのリンホカイン<sup>4</sup> を制御する生物製剤 (新たな治療薬) の開発に大きく貢献することが期待されます。

- ✓ 本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature Genetics』8月号に掲載されます。Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song Y-W, Lee E-B, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H,
- ✓ Genome-wide association studies identify *IL23R-IL12RB2* and *IL10* as Behcet's disease susceptibility loci, Nature Genetics in press (2010).
- ✓ 本研究は、厚生労働省特定疾患ベーチェット病研究班補助金、文部科学省科学研究費などの助成により行われました。
- ✓ 視覚器病態学(眼科)WEBサイト: <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ganka/index.html>

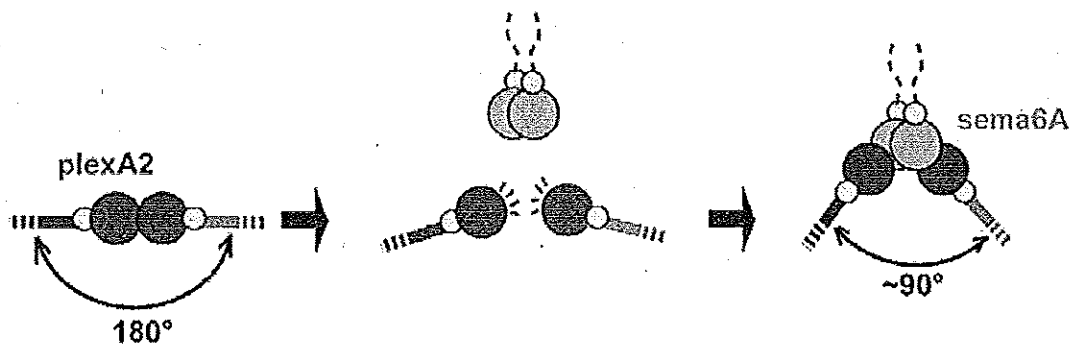


**横浜市立大学医学研究科 五嶋教授が大阪大学との共同研究で**  
**セマフォリンの分子レベルでの作用メカニズムを解明しました！**  
 — 2010年9月29日の英科学誌 Nature に発表されました。 —

セマフォリンは、からだの中で神経回路の形成、心臓血管系、免疫系、骨形成などに広くかかわる一群の生体内活性分子であり、現在ではがんの転移浸潤、血管形成、脊髄損傷、免疫アレルギー疾患などにかかわることがわかっています。今回、大学院医学研究科 五嶋 良郎教授は大阪大学の高木 淳一教授、熊ノ郷 淳教授らとの共同研究によりセマフォリンの分子レベルの作用メカニズムを解明しました。この成果は9月29日付けの英科学誌 Nature に発表されました。

☆ **研究概要**

セマフォリンがどのように体の中で作用を発現するかは良くわかっていません。今回の研究では、セマフォリンの中でもセマフォリン 6A (sema6A) とセマフォリン 3A、そしてその受容体としてプレキシシン A2 (plexA2) という分子の構造解析により、従来予想されたものとは異なる意外なしくみで細胞にシグナルが伝わり作用することが明らかになりました。今回提起されたモデルでは、プレキシシンは情報が伝わらない状態では、二つのプレキシシン分子が head-on (頭と頭をつきあわせた状態) になっているのに対し、face-to-face で顔と顔をつきあわせた状態で会合した二つのセマフォリン 6A に、二つのプレキシシンが近寄り、セマフォリン 6A の頭の面とプレキシシンの頭の面が結合する状態へと移行するとシグナルが伝わるというものです (下図)。このような認識の様式は、どのように細胞膜から細胞の中へとシグナルが伝わっていくかを明らかにする上で重要な知見となります。



☆ **今後の期待**

今回の成果によりセマフォリンを標的にしたがんや免疫アレルギー疾患などに対する新たな薬の開発が期待されます。