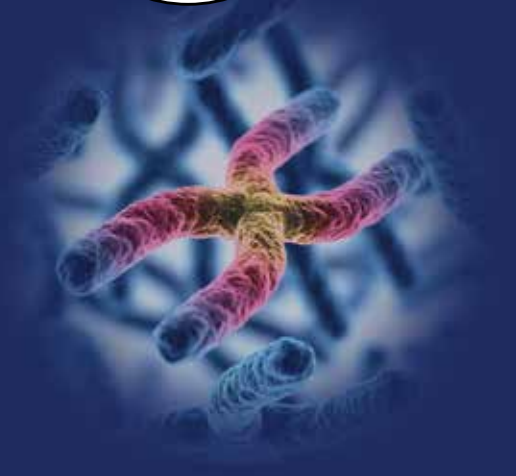
金沢大学十全医学会
総会・学術集会



期日：平成29年6月20日(火)
場所：金沢大学十全講堂

お問い合わせ

金沢大学十全医学会

TEL:076-265-2131　FAX:076-234-4208
E-mail:kenkyu@adm.kanazawa-u.ac.jp

Program

§ 十全医学会総会

【 議長：会長　太田哲生 】

12：40－13：00

Ⅰ．会長挨拶

Ⅱ．庶務報告　　平成28－29年 事業計画および報告

Ⅲ．会計報告　　1. 平成28年 決算報告　　2. 平成29年 予算計画

Ⅳ．編集報告

§ 平成28年度（第13回）金沢大学十全医学受賞記念講演

【 進行：集会理事　華山力成 】

13：00－13：30

挨拶　　金沢大学十全医学会 会長　太田　哲生

十全医学賞および十全医学会奨励賞授与式

受賞講演

「胸椎後縦靭帯骨化症に対する革新的手術の開発と治療戦略の確立」

金沢大学医薬保健研究域医学系　整形外科学　助教　　加藤　仁志　先生

§ 学術集会　『イメージングの進歩』

【進行：集会理事　河﨑洋志 】

【開会挨拶・座長：集会理事　華山力成 】

13：40－14：25　**「高速AFMによる生体分子の動態観察」**

金沢大学理工学研究域バイオAFM先端研究センター
独立行政法人化学技術科学技術振興機構　さきがけ　准教授　古寺　哲幸 先生

14：25－15：20　**「イメージングがつなぐ臨床と基礎研究」**

京都大学大学院医学研究科　皮膚科学　教授　椛島　健治 先生

15：20－15：50　**コーヒーブレイク**

【閉会挨拶・座長：集会理事　和田隆志 】

15：50－16：35　**「放射性医薬品による診断と治療の融合」**

金沢大学医薬保健研究域医学系　核医学　教授　絹谷　清剛 先生

16：35－17：50

【特別講演】「ガス分子による代謝制御機構と医学への展開：CO受容体の探索と機能解明」

日本医療研究開発機構　理事長
慶應義塾大学医学部客員教授・医化学教室　末松　誠 先生

〈第13回 十全医学賞受賞〉　　(総説：金沢大学十全医学会雑誌125巻3号 掲載)

胸椎後縦靱帯骨化症に対する革新的手術の開発と治療戦略の確立

Development of novel surgical technique and treatment strategy for ossification of posterior longitudinal ligament in the thoracic spine

金沢大学医薬保健研究域医学系　整形外科学
加　藤　仁　志

厚生労働省の指定難病に認定されている脊柱靭帯骨化症のなかでも，脊柱管の前方 (腹側) 部分に存在する後縦靭帯が骨化する後縦靭帯骨化症 (OPLL)，とくに生理的後弯を有する胸椎におけるOPLLは，病態が重篤で治療戦略がより複雑である．一般的にOPLLの手術は，脊柱管を後方から拡大して脊髄が後方に移動することによる間接的な脊髄の除圧を期待する手術 (脊髄後方除圧術) が多用されている．生理的に前弯している頸椎においては，脊柱管の後方拡大によって脊髄が十分に後方移動して間接的除圧が期待できるが，生理的後弯を有する胸椎においては，脊柱管を後方に拡大しても脊髄は十分に除圧されないことが多い．しかし，胸椎OPLLに対する脊髄前方除圧術は，リスクや難易度が高い手術であるため，ほとんどの施設では脊髄後方除圧術のみが実施されてきた[1]．胸椎OPLLに対する脊髄前方除圧術は，前方アプローチ法[2]，後方アプローチ法[3]，前後合併アプローチ法[4]が報告されているが，いずれの方法も脊髄損傷のリスクや手術侵襲，手術難易度の問題に加え手術成績も安定せず，ごく限られた施設のみで実施されており標準的な手術ではない．

Ⅰ．当科で開発した手術方法

我々は，胸椎OPLLに対して安全かつ確実にOPLLの切除や浮上を可能にする後側方アプローチによる脊髄前方除圧術を開発し2010年より実施している (図)[5,6]．

1. 手術のポイント：従来の後方アプローチ法[3]と異なる本術式のポイントは，前方除圧レベルにおいて，横突起と椎弓根を両側全切除すること，さらに神経根を結紮・切離し，切離した神経根の近位端を持ち上げることである．
2. 前方除圧の準備 (後方要素の全切除と神経根切離)：腹臥位，後方アプローチで両側の椎弓と横突起を展開した後，前方除圧レベルの椎弓切除を広範に行う．この際，椎間関節は全切除する．さらに両側の横突起を切除し，椎弓根を椎体基部まで十分に切除する．この際，肋骨や肋骨頭関節は温存される．この手技で，広範椎弓切除では確認できなかった硬膜腹側のOPLLがある程度目視できるようになる．次に，前方除圧部位に存在する神経根を結紮・切離し，結紮糸を背側に引いて切離した神経根の近位端を持ち上げる．これによりOPLLと前方除圧部の硬膜前外側が直視下に展開される．これらの手技により，前方除圧におけるworking spaceと良好な視野が得られるだけでなく，椎間孔部や脊柱管内の静脈叢の止血を徹底的に行うことができる．前方除圧部の出血が十分コントロールされていることが，安全かつ確実な前方除圧を達成するための不可欠な要素である．
3. 脊髄前方除圧：ダイアモンドバーを用いて椎体後方部を掘削する．硬膜の側方より内前方に向けて骨化巣の前方をえぐりとるように掘削して骨化巣を浮上させる．本術式では，横突起と椎弓根が完全に切除されているため，硬膜の外側に十分なworking spaceが存在する．このspaceを利用してバーを最大限に内側に傾けることで，脊髄に対して安全に前方除圧を行うことができる (図)．切離した神経根を持ち上げることにより，硬膜管腹側とOPLLの境界における視野が格段に良くなり，OPLLの浮上を安全かつ確実に行うことができる．

Ⅱ．対象および結果

2010年より限局型の大きいOPLL 9例に対し，本手術を施行した．初期の3例においてOPLLの全切除を行い，後期の6例においてOPLLの確実な浮上が達成され，全例において良好な神経症状の改善を認めた (改善率57%)．OPLLの切除を施行した3例中1例に術後一過性の下肢麻痺増悪を認めたが，経過で改善し最終的には術前より神経症状は改善した (改善率50%)．切離した神経根は7例に両側2対ずつ4本，2例に片側2対の2本であった．神経根切離に伴う体幹部の帯状痛は5例に認めたが，症状は比較的軽度であり徐々に軽減した．

Ⅲ．この手術の開発経緯とその利点や適応について

今回我々が紹介した手術方法は，従来の後方アプローチによる前方除圧術の欠点を改善した新たな方法であるが，この手術のコンセプトは，脊椎腫瘍に対する根治

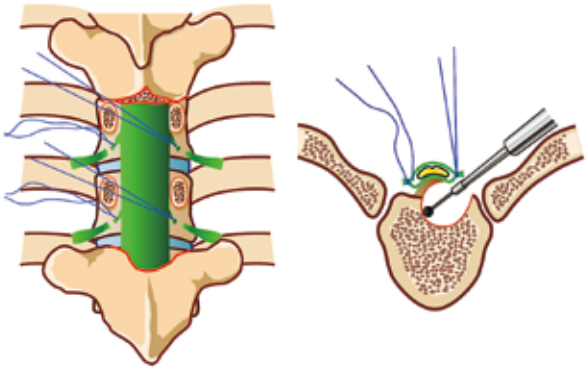


図　我々が開発した後側方アプローチによる脊髄前方除圧術のシェーマ
両側の横突起・椎弓根の切除と両側の神経根の切離・近位端の挙上が，後側方から安全・確実な前方除圧を可能にする本術式のポイントである．

的手術として当科の富田前教授が開発した腫瘍脊椎骨全摘術 (TES) から発想を得ている．一般的な脊椎手術では，脊椎の後方要素を全切除し神経根を結紮して脊髄前方を展開するような状況は有り得ないため，この手術アプローチは一般の脊椎外科医では発想できず，金沢大学整形外科から生まれるべくして生まれた手術といえる．他の大学病院をはじめとする専門施設でも，近年この手術が試みられている．

生理的後弯を有する胸椎のOPLLにおいて，骨化形態や局所アライメントにより前方除圧が望ましい症例が存在することは論理的に疑いようがないが，手術の難易度や合併症の問題により限定的に実施され，確固たる治療戦略 (適応) も明示されてこなかった．過去に報告されてきた胸椎OPLLに対する前方除圧術がいくつか報告されてきたが[2-4]，それらの共通の問題点は低いSurgical Feasibility (多くの脊椎外科医にとって，現実的な治療選択肢にならないこと) である．この問題を解決する鍵は，①安全・確実に前方除圧が可能なこと，②手術が難しすぎないこと，③患者に対する侵襲が比較的少ないことである．我々の手術方法は，他の前方除圧に比べてこれらの点が優れており，多くの脊椎外科医が利用できる手術になりうる．

当院では2010年より胸椎OPLLに対する手術戦略として，責任高位が限局し大きなOPLL (脊柱管占拠率50％以上) はこの手術による前方除圧の適応とし，それ以外は後方除圧固定を原則としている．今後も前向きに症例を登録・調査し，この手術方法の有用性や前方除圧の適応について科学的な検証を行っていく予定である．

文　　献

1）Matsumoto M, Toyama Y, Chikuda H et, al. Outcomes of fusion surgery for ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multicenter retrospective survey. J Neurosurg Spine 15: 380-385, 2011

2）Fujimura Y, Nishi Y, Nakamura M, et al. Long-term follow-up study of anterior decompression and fusion for thoracic myelopathy resulting from ossification of the posterior longitudinal ligament. Spine 22: 305-311, 1997

3）Takahata M, Ito M, Abumi K, et al. Clinical results and complications of circumferential spinal cord decompression through a single posterior approach for thoracic myelopathy caused by ossification of posterior longitudinal ligament. Spine 33: 1199-1208, 2008

4）Tomita K, Kawahara N, Baba H, et al. Circumspinal decompression for thoracic myelopathy due to combined ossification of the posterior longitudinal ligament and ligamentum flavum. Spine 15: 1114-1120, 1990

5）Kato S, Murakami H, Demura S, et al. Novel surgical technique for ossification of posterior longitudinal ligament in the thoracic spine. J Neurosurg Spine 17: 525-529, 2012

6）Kato S, Murakami H, Demura S, et al. Gradual spinal cord decompression through migration of floated plaques after anterior decompression via a posterolateral approach for OPLL in the thoracic spine. J Neurosurg Spine 23: 479-483, 2015

Profile

加藤　仁志（かとう　さとし）

略歴

平成13年 3月　金沢大学医学部医学科卒業
平成13年 4月　金沢大学整形外科入局
平成20年 8月　金沢大学大学院医学系研究科卒業
平成20年10月　Emory Spine Center, Emory University, Atlanta, GA, research fellow
平成22年 4月　金沢大学附属病院整形外科助教
平成23年 4月　金沢大学附属病院リハビリテーション部副部長

高速AFMによる生体分子の動態観察

Direct observation of biological molecules by high-speed atomic force microscopy

金沢大学理工研究域バイオAFM先端研究センター
独立行政法人化学技術科学技術振興機構　さきがけ
古　寺　哲　幸

1. はじめに

新たなイメージング技術の獲得は，これまで見えなかった世界や現象を新たに見ることを可能にするため，科学の進展につながる．とりわけ，生命科学の分野では，生命現象の新発見やその理解は，新たな診断法や治療法，医薬品の開発につながるため，その寄与は大きい．私たちは，従来のイメージング技術では不可能だった，活きたタンパク質の動きや，細胞やオルガネラの表面で起こる動的な現象をナノメートルの空間分解能とサブ秒の時間分解能で観察できる高速原子間力顕微鏡 (高速AFM) を開発してきた．近年では高速AFMで動作中のタンパク質を直接観察することで，その動作メカニズムの詳細理解が可能になってきている．ここでは，高速AFMの原理とその性能，得られた観察結果を簡単に紹介する．

2. 高速 AFM の開発

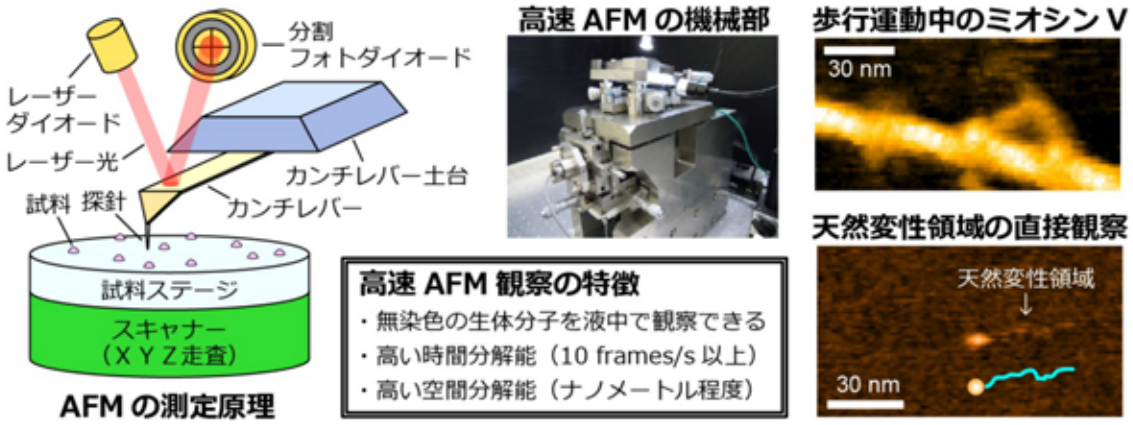
AFMは，先鋭な探針で試料表面をなぞる (走査する) ことでその形状や物性をナノメートル程度の空間分解能で画像化する顕微鏡である．試料表面を探針で直接走査するという原理から，液中にある無染色の対象を観察できる特徴がある．そのため，活きたタンパク質や細胞の詳細構造などをありのままの姿で高い空間分解能で観察することを可能にした．しかしながら，従来型のAFMは，その機械部の安定な動作を得るために，遅い走査速度が要求され，1枚の画像を得るまでに分オーダーの時間を要してしまっていた．そのため，タンパク質や細胞などの肝心な“動き”を見ることはできなかった．そこで私たちは，AFMの走査速度を律する全てのデバイスの高速化に取り組んできた．具体的には，高い走査速度でも生体試料を壊さずに表面構造をしっかりとトレースできる探針，高い走査速度でも振動を起こさない高速スキャナー，探針と試料間に働く力の制御を行う高速エレクトロニクスを開発・改良してきた．その結果，液中ナノメートルの世界を動画で撮影できる高速AFMを実現した (1).

3. 高速 AFM による応用研究

近年では様々なバイオ試料，主にタンパク質分子を対象に高速AFM観察を行っている (2)．アクチン繊維に沿って物質輸送を行うミオシンVの観察では，ヒトが歩くようにミオシンVがアクチン繊維の上を2足歩行する様子の直接観察に成功した．これにより，ミオシンの力発生メカニズムに関する数十年来の論争に終止符を打つばかりでなく，従来の研究手法では見逃されていた足踏み運動を新たに発見し，ミオシンの力発生メカニズムの理解を一層深めることができた (3). 抗体－抗原反応では，その結合･解離反応を直視することに成功し，結合寿命が抗体の分子内張力によって統べられていることを明らかにした (4)．この原理を応用した新たな抗原ラベル法や抗体薬の開発につながることが期待される．また，高速AFMは高さ方向の空間分解能がサブナノメートルと高く，フレキシブルな構造を持った生体分子の観察をも得意とする．そのため，近年その存在が広く認知され，様々な生命現象や疾患と深い関係があるとされる天然変性タンパク質 (特定の立体構造を持たないタンパク質群) の観察にも威力を発揮している．リン酸化などの翻訳後修飾に伴う天然変性領域 (アミノ酸鎖1本) の構造動態の違いや，天然変性領域内にOrder–disorderの構造遷移を見せるドメインを直接観察し，その構造遷移の具合と疾患との関係を見出すことに成功している．これらの観察結果で見られるように，高速AFMは従来のイメージング技術では提供されないタンパク質分子の機能に直結する動きの情報を与え，驚くほど単刀直入にその機能メカニズムの詳細に迫ることができる．今後もタンパク質分子の機能メカニズムの理解を深める発見が続くことが期待される．

4. おわりに

我々のグループでは高速AFMで観察できる生命現象の範囲を拡大するために，新しい装置の開発・改良にも挑戦している (5)．たとえば，真核細胞などの大きな試料表面で起こる現象を観察するための広範囲高速スキャナー，全反射照明蛍光顕微鏡と高速AFMを複合した顕微鏡を最近開発した．後者では，様々な生体分子が含まれる試料系でも，目的の分子だけを蛍光ラベルしておくことで，AFM観察されている分子を容易に同定できる．また，AFMでは観察困難な低分子化合物を蛍光ラベルすることにより，その化合物と生体分子との結



図．AFMの測定原理，高速AFMの機械部，高速AFMで観察したタンパク質

合・解離を蛍光顕微鏡観察し，その結合・解離に同期した生体分子の振る舞いを高速AFM観察することもできる．さらには，現在の高速AFMでは可視化できない非常に弱い生体分子間の相互作用を観察可能にするために，超音波技術や走査型イオン伝導顕微鏡の原理を利用した新規顕微鏡の開発も進めている．

参　考　文　献

1）　Ando T, Kodera N, Takai E, Maruyama D, Saito K, Toda A. A high-speed atomic force microscope for studying biological macromolecules. *PNAS* 98, 12468-12472 (2001).

2）　Ando T, Uchihashi T, Scheuring S. Filming biomolecular processes by high-speed atomic force microscopy. *Chem. Rev.* 114, 3120 (2014).

3）　Kodera N, Yamamoto D, Ishikawa R, Ando T. Video imaging of walking myosin V by high-speed atomic force microscopy. *Nature* 468, 72-76 (2010).

4）　Preiner J, Kodera N, Tang J, Ebner A, Brameshuber M, Blaas D, Gelbmann N, Gruber H, Ando T, Hinterdorfer P. IgGs are made for walking on bacterial and viral surfaces. *Nature Communications* 5, 4394 (2014).

5）　Uchihashi T, Watanabe H, Fukuda S, Shibata M, Ando T. Functional extension of high-speed atomic force microscopy. *Ultramicroscopy* 160, 182-196 (2016).

Profile

古寺　哲幸（こでら　のりゆき）

略歴

2001 年 3 月　金沢大学　理学部物理学科　卒業
2005 年 9 月　金沢大学大学院自然科学研究科　博士課程修了　理学博士
2010 年 4 月　金沢大学　理工研究域数物科学系　助教
2010 年 10 月　金沢大学　理工研究域バイオ AFM 先端研究センター　助教
2011 年 8 月～ 同上　准教授（現在に至る）
2013 年 10 月～ 科学技術振興機構　さきがけ研究者　兼任

受賞歴

2003 年「日経 BP 技術賞」医療・バイオ部門（日経 BP），2007 年「JJAP 論文賞」（日本応用物理学会），2012 年「褒賞内田賞」（循環器学研究振興基金），2012 年「ナノプローブテクノロジー奨励賞」（日本学術振興会 第 167 委員会），2013 年「文部科学大臣表彰 科学技術賞 開発分野」（文部科学省），2013 年「若手奨励賞」（日本物理学会）

イメージングがつなぐ臨床と基礎研究

Live imaging links between clinical observation and its pathogenesis

京都大学大学院医学研究科　皮膚科学
椛　島　健　治

筆者は，皮膚が客観的に観察できる臓器であることに魅せられ皮膚科医への道を選択した．そして現在，臨床と研究に日々従事している．皮膚科医は形をみる専門家であるが，ただ単に形をみつめればよいという訳ではなく，「形の背後にあるものを理解すること」が重要である．免疫・神経・上皮・血管などの様々なシステムが織りなす皮膚での生命現象の謎を紐解くことが私の夢であり，そのためにはバイオイメージングは強力なツールとなる．さらにバイオイメージングには，非侵襲的な診断機器へと発展する可能性も有する．

バイオイメージングの格好の対象臓器である皮膚

生体は細菌，ウイルス，真菌といった病原体などの外来異物に曝露されているが，免疫システムを介して巧妙に防御している．ところが，そもそも有害ではない花粉や埃などの外来抗原に対して過剰な免疫応答を起こすことは，自己障害に繋がる．その代表がアトピー性皮膚炎やかぶれをはじめとするアレルギー疾患である．アレルギー疾患が発症するためには，肥満細胞やT細胞などの免疫細胞のみならず，血管やリンパ管，かゆみを誘導する神経など様々な皮膚の構成細胞が深く関与する．いや，関与することが「推測されてきた」ということが正確であろう．というのも我々は，アレルギーが起こっている際の皮膚の中を実際に見たわけではない．しかし今や，バイオイメージング技術を用いることにより，生体内で実際に起こっていることを見ることが可能となった．

とりわけ皮膚は，外界と直に接している．そのため，二光子顕微鏡などの観察には最適の臓器である．また，かぶれやアトピー性皮膚炎は，人と同様にマウスで誘発されるため，アレルギーの機序を理解する上で強力な武器となる．

接触皮膚炎の謎

筆者は，アトピー性皮膚炎やかぶれなどのアレルギー性皮膚疾患を専門にしている．今から10年以上も前である2003年に，筆者はかぶれ外来を担当していた．その時に奇妙な分布を示す皮疹を呈する患者さんに遭遇した(図1)．結局この方は，碁盤の黒目に用いるウルシによるかぶれが原因であることを明らかにした．かぶれを判定するためには，疑われるアレルゲンを背部に皮膚に貼付し，同部位に皮疹が誘導されるかどうかを確認するパッチテストを用いることになる．パッチテストの判定時に，アレルゲンを均一に貼付しているにもかかわらずパッチテストの判定部位の皮疹が一様に起こっていないことを筆者は不思議に感じた (図1)．皮疹が均一でないことは，パッチテスト部位の病理所見において表皮の浮腫が不均一である事とも合致する．

一方，真皮に炎症細胞が集まっている像が観察される．病理の教科書には，血管から皮膚に炎症細胞が移入し，表皮へ移動している途中であると記載されている．しかしながら，筆者には，このクラスターの形成はもっと恣意的な構築に思えた．しかしながら，これらの疑問を解決するには，10年前の科学では時期尚早であった．

iSALT の発見

その後筆者はUCSFへ留学する機会を得ることができ，二光子励起顕微鏡の存在を知った．ところが留学中にはかぶれの機序に取り組むことはできず，帰国後は産業医科大学への着任などもあり，疑問の解決には至らなかった．

漸く2008年に京都大学へ帰学の際に，二光子励起顕微鏡のシステムの立ち上げを行っている松田道行先生・岡田峰陽先生らと交流を持ち機会を得た．そして最初の疑問から数年経た後に，漸く筆者は，上記の疑問に着手するために，マウスを用いてかぶれのメカニズムの解明に取り組んだ．

マウスにかぶれを誘発し，樹状細胞 (黄緑) とT細胞 (赤色) の動態を，二光子励起顕微鏡を用いて観察した (図2)．すると，真皮樹状細胞は後毛細血管の周囲に集

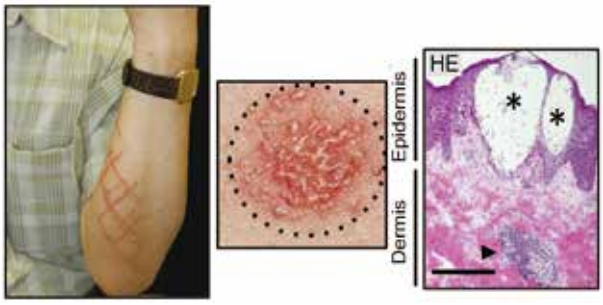


図1：接触皮膚炎の謎
(左) 碁盤の黒目に用いるウルシによるかぶれの一例．(中) パッチテスト部の拡大写真．アレルゲンはほぼ均一に曝露されているにもかかわらず炎症は均一に誘発されていない．(右) パッチテスト陽性部位の組織所見．表皮の浮腫 (＊) は不均一であり，また真皮には炎症細胞の集積 (矢頭) が認められる．Scale bar, 100 mm.

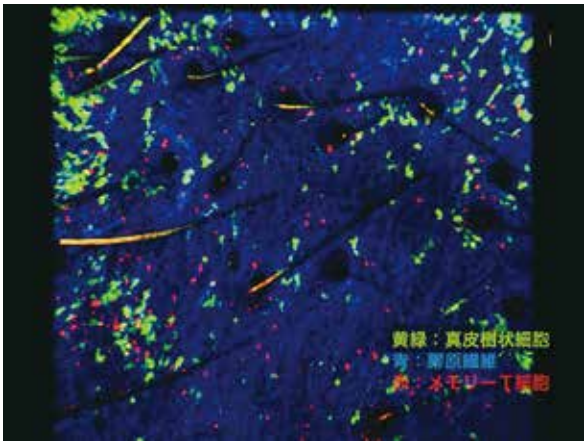


図2：かぶれの可視化
マウスにかぶれを誘発し，樹状細胞（黄緑）とT細胞（赤色）の動態を，二光子励起顕微鏡を用いて観察した．

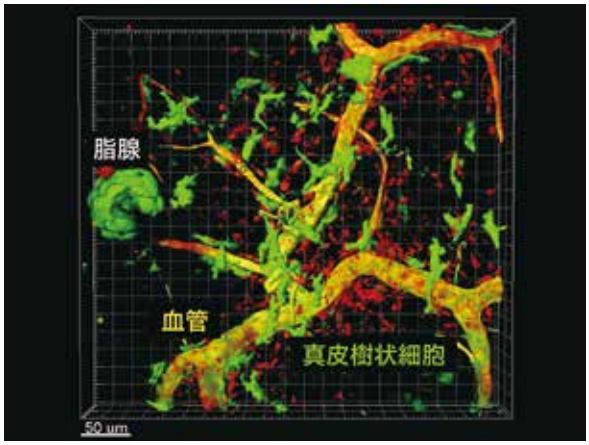


図3：iSALTの発見
かぶれの誘発時には真皮樹状細胞は後毛細血管の周囲に集積し，そこでT細胞と相互作用をしていることを見出した．この構造を，inducible Skin Associated Lymphoid Tissue (iSALT) と命名した．

積し，そこでT細胞と相互作用をしていることを見出した．ヒトの病理組織で認められる真皮の炎症細胞の集積（図1：右）は，血管から炎症細胞が皮膚へ移出し表皮へ移動している途中ではなく，樹状細胞とT細胞が積極的に集積し，両者が相互作用する機会を得るための必須の場である事が明らかとなったのである．

筆者らは，この構造をinducible Skin Associated Lymphoid Tissue (iSALT) と命名した（図3）．皮膚の中において抗原特異的な免疫応答を行っている場がどこなのかは皮膚免疫学の大きな謎として残されていたが，バイオイメージング技術の導入により，ついに明らかにされた訳である．

バイオイメージングの新たな非侵襲的診断機器としての可能性

皮膚科医は，皮膚疾患の診断の際，視診や生検部位の組織所見により診断を行う．生検の組織所見はある時点における二次元の情報が主であり，これでは得られる情報に限りがある．今後は，皮膚の中を非侵襲的かつ経時的に観察できるツールの開発が期待される．

二光子励起顕微鏡はそのための有益なツールと期待されるが，本システムは蛍光顕微鏡であるため，免疫細胞など皮膚に存在する多くの細胞の観察には，蛍光標識される事が必要となる．

残念な事に，現時点は蛍光標識されていなければ，皮膚に存在する多くの細胞を可視化することはできない．しかしながら，皮膚をはじめとする各臓器に存在する各種構成細胞を安全に蛍光標識するための蛍光プローブなどの開発が積極的に進められている．二光子励起顕微鏡をはじめとするバイオイメージングが，非侵襲的な診断機器へと発展することに期待すると共に，筆者もその実現に貢献したいと強く願っている．

Profile

椛島　健治（かばしま　けんじ）

略歴

1970年　岐阜県生まれ
1996年　京都大学医学部卒業
1996年　横須賀米海軍病院　インターン
1997年　京都大学医学部付属病院　皮膚科　研修医
1997年　ワシントン大学医学部付属病院（レジデント）
2003年　京都大学大学院医学研究科 博士課程終了
2003年　カリフォルニア大学サンフランシスコ校　免疫学教室
2005年　産業医科大学　皮膚科　助教授
2008年　京都大学医学研究科　創薬医学融合拠点（皮膚科兼任）准教授
2010年　京都大学医学研究科　皮膚科　准教授
2015年　京都大学医学研究科　皮膚科　教授
2015年　シンガポール A*Star SIgN/IMB Senior Principal Investigator（兼任）
現在に至る

放射性医薬品による診断と治療の融合

Radionuclide theranostics

金沢大学医薬保健研究域医学系核医学
絹　谷　清　剛

Theranosticsとは，diagnosticsとtherapeuticsを掛け合わせた造語である．この用語が使われるようになって久しい．ウエブ上の辞書にも掲載されているし，2011年に発行されたその名もTheranosticsという雑誌はすでに高いイパクトファクターを獲得するなど，その概念の広がりには目を見張るものがある．diagnosticsには，画像診断のみならずgenomics，proteomics，metabolomics等々のomics情報や，ありとあらゆる“診断”が包括されたものであるが，画像を取り扱いつつ治療（放射性医薬品を用いた治療を内用療法あるいは内照射療法という．主にベータ線を利用する）を行う核医学の我々にとって，非常にイメージのしやすい用語であるため，おそらく他分野以上に良く用いられるものになっている．

内用療法を行うものの立場で考えると，70年以上前に始まった甲状腺癌内用療法は，シンチグラムで可視化しながら治療を行っている意味でも，Na/Iシンポーターを介した分子標的治療であるという意味でも，紛うことのないtheranosticsの実践である．現在，神経内分泌腫瘍に対する^{111}In標識ペプチドSPECTあるいは^{68}Ga/^{64}Cu標識ペプチドPET診断と^{177}Lu/^{90}Y標識ペプチドによる内用療法（peptide receptor radionuclide therapy: PRRT）をカップリングさせるtheranosticsが世界的に行われており，近々国内臨床治験が開始される．それ以外にも非常に多岐にわたる分子/受容体が候補として検討されている．たとえば，前立腺癌に発現するPSMAを標的にした^{177}Lu標識標識体は，前記PRRTに続いて，承認へ進むものと考えられる．

近年，アルファ線核種の応用に期待が高まっている．アルファ線は細胞障害性が大きいため，生体応用は危険であると考える節があるが，放射性医薬品として適切にデザインされたものであればベータ線核種より安全である．つまり，放射性医薬品はいわゆる分子標的薬の性質をもち，標的に結合しなかった画分は速やかに対外排泄されることに加え，アルファ線の組織内飛程は数十ミクロンであるため，正常組織被ばくがベータ線（飛程数ミリメートル）よりもむしろ低くなる．さらに，標的組織に与えられるエネルギー（Linear Energy Transfer: LET），生物学的効果比（Relative Biological Effectiveness: RBE）が高いことにより，DNA二重鎖切断をより容易に生じさせるため，治療効果が大きい．すでに，去勢抵抗性前立腺癌骨転移に対して^{223}Ra（Caと同族のため，骨転移巣に強集積する）がルーチン使用されている．また，海外ではPSMAを標的にしたベータ線核種^{177}Lu標識体が無効であった前立腺転移患者が，アルファ線核種^{225}Ac標識体により寛解に入った症例が報告されるにおよび，アルファ線内用療法の気運が世界的に高まっている．

内用療法といえば癌が対象と思い込みがちであるが，最近，興味深い研究が見られる．α線核種の^{213}Bi標識抗体を用いたHIVに対する内用療法である．HIV感染に対する昨今の薬物療法の発達には目覚ましものがあるが，薬物療法で除去不能なHIVウイルス感染T細胞除去を，α線内用療法で行おうという発想である．癌を対象とする内用療法の限界は，不均一な腫瘍内線量分布に由来する”撃ち漏らし”や，放射線耐性による”生き残り”が完全に排除しきれない可能性が残ることにある．HIV感染における内用療法の併用は，癌内用療法におけるこれらの限界が無視し得る点において，効果的であろうと推測される．つまり，腫瘍組織をターゲティングする際のバリアとなる組織間質圧などが，HIV感染T細胞へのターゲティングには無関係であることに加え，対象が放射線感受性の高いリンパ球であるためターゲティングができれば放射線耐性は考慮する必要がない．さらに，α線核種の利用を考えたのは，α線の短い有効飛程を考えると，放射線に由来する毒性が非常に低くなることが期待できるため非常にスマートである．

さて，現状のradionuclide theranosticsに欠けているのは，核医学以外の分野で用いられているgenomicなどのtheranostics概念である．製剤の分布をシンチグラム，PET画像で確認しているため，ターゲット分子を描画することによってその発現がチェックされているという意味においては，間接的にgenomicな概念を内包していると考えることもできるかとも思う．しかし，シンチグラムで集積が見られても，治療抵抗性である症例が多々経験されることを考えると，治療薬剤あるいはその画像化薬剤による可視化で，すべてが解決されることがあり得ないのは自明のことである．昨今，治療抵抗性のキーになるバイオマーカー情報や，有害事象発現に関わる遺伝子情報が蓄積されつつある．将来的には，それらの情

報と内用療法の得意とする可視化を組み合わせることにより，現状の theranosticsによる個別化医療を一段高めることができるであろう．これによって，有害事象を回避しつつ治療効果を高めることが期待でき，患者の利益増大が得られるであろう．

核医学画像の利点は，病巣描画と全身分布を一度に観察できることにある．つまり，病巣集積の経時的観察により，当該療法の患者選択と効果予測などにつながることに加え，分布不調を認識することによる毒性予測も可能である．さらに一歩進んで，望ましくない体内分布がみられた場合に，それを改善する手法を選択し，その確認を行うことにより治療を行う，一層進んだ個別化医療を提案することもできるものと思う．治療薬の体内分布の可視化・解析と遺伝情報・代謝情報などの組み合わせが，将来の医療の発展に大きく寄与することと夢想する．

参　考　文　献

1）　Strosberg J, et al. Phase 3 Trial of ^{177}Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2): 125-135

2）　Yadav MP, et al. ^{177}Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Jan;44(1): 81-91.

3）　Pharmacokinetics of single dose radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Yoshida K, et al. Ann Nucl Med. 2016 Aug;30(7): 453-60.

4）　Kratochwil C, et al. ^{225}Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α-Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med. 2016 Dec;57(12): 1941-1944.

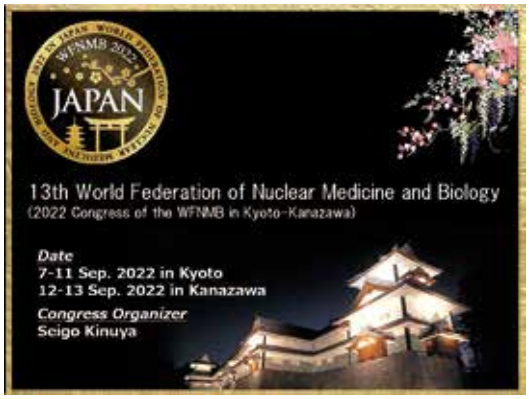
5）　Dadachova E, et al. Pre-clinical evaluation of a ^{213}Bi-labeled 2556 antibody to HIV-1 gp41 glycoprotein in HIV-1 mouse models as a reagent for HIV eradication. PLoS One. 2012;7(3): e31866.

Profile

絹谷　清剛（きぬや　せいご）

略歴

1986 年　金沢大学医学部卒業
1990 年　金沢大学医学部大学院修了
1990 ～ 1992 年　米国国立衛生研究所クリニカルセンター核医学科フェロー
1995 年　金沢大学医学部核医学科助手
2006 年　金沢大学医学部附属病院核医学診療科講師
2006 年　金沢大学医薬保健研究域医学系核医学教授
2016 年　金沢大学附属病院副院長
2013 年より福島県立医科大学特任教授
239 articles in PubMed (～ 2017 年 3 月)
Annals of Nuclear Medicine, Editor-in-Chief
第 13 回 World Congress of Nuclear Medicine and Biology 大会長（2022 年開催予定）

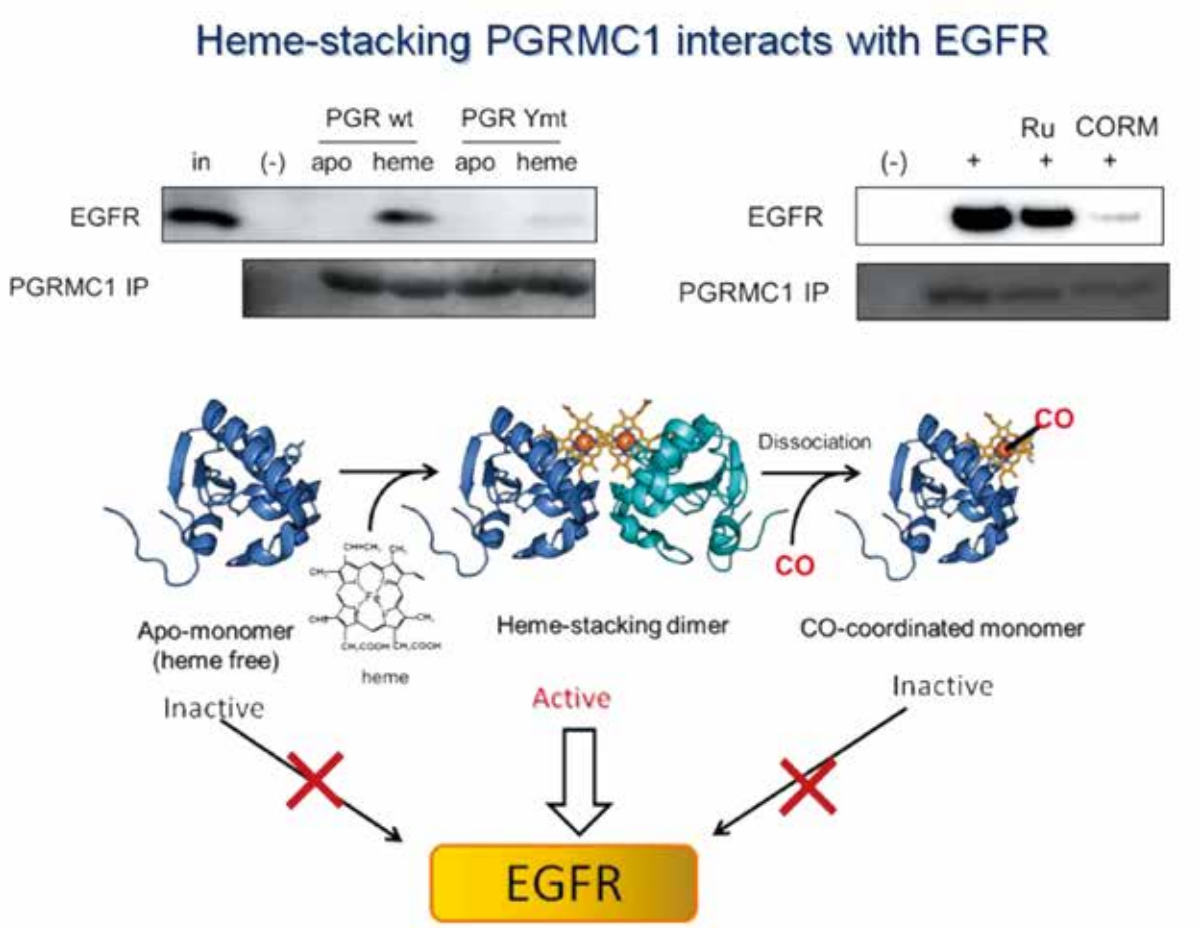


ガス分子による代謝制御機構と医学への展開：CO受容体の探索と機能解明

Gas Biology and Medicine

日本医療研究開発機構
慶應義塾大学医学部・医化学教室
末　松　　誠

極小分子であるガス分子は金属中心を有する補欠分子を持つタンパク質に結合し構造を変えることによって細胞や個体の機能を制御することができる．機能未知のガス分子受容体の探索は困難であったが，ガス分子が金属中心に配位結合する性質を利用し，金属含有補欠分子を有するタンパク質は「酵素」であるものが多い事に着目すると，「ガス分子の添加（または生成抑制）」を摂動として代謝物のフットプリントを検出し，標的分子となる酵素の絞り込みをすることができる．この方法によって我々はストレス誘導性のガス分子であるCOの受容体として，cystathionine β-synthase (CBS) を同定した[1)2)]．一方我々は金属含有補欠分子を抱合したアフィニティナノビーズを用意し，先に釣れてくるタンパク質を絞り込んで，そのリストの中からガス受容体を探索する方法によって，COの新規受容体としてPGRMC1を見出した[3)]．PGRMC1はヘム結合タンパク質としてヘム依存性に2量体を形成することによりEGFRに結合し，がん細胞の増殖シグナルを増強するが，COが作用す



ると単量体となり増殖シグナルは抑制される．PGRMC1の2量体はcytochromes P450とも相互作用し，P450によって不活性化される抗がん剤の分解を活性化することによって化学療法抵抗性を惹起する．NOGマウスにヒト由来大腸がん細胞株を移植した肝転移モデルにおける解析では，PGRMC1のノックダウンにより転移が抑制され，外因性のPGRMC1発現により転移が促進される．興味深いことに，PGRMC1の2量体が機能を発揮する際，古くから漢方薬の成分として知られているグリチルリチンは2量体乖離を起こさずにこの分子の機能を抑制することが明らかになった．また，近年PGRMC1が神経細胞に高発現し，認知症モデルでアミロイドβの沈着がPGRMC1を介して起こることが報告された．PGRMC1は認知症制御やアレルギー疾患制御にも鍵分子として働く可能性が示唆されたことになる．またPGRMC1は精神神経薬理領域で注目されるシグマ2受容体・リガンド相互作用との関連が指摘されていたが，PGRMC1はシグマ2受容体とは別物であることが明らかとなった[4]．また，未知の受容体探索の例として，消化管免疫機能の制御に関わるbutylateなどの低分子揮発性脂肪酸の受容体探索についても紹介したい．講演ではガスバイオロジーの先端研究におけるガス分子受容体探索と医学・創薬研究の展開について最新の知見を報告する．

関　連　文　献

1） Morikawa T, et al. PNAS 2012, 109(4), 1293-1298

2） Yamamoto T, et al, Nat Commun 2014, 5, 3480. doi: 10. 1038/ncomms4480.

3） Kabe Y, et al. Nat Commun 2016, 7: 11030. doi: 10. 1038/ncomms11030.

4） Pati ML, et al. Pharmacol Res 2017, 117:67-74. doi: 10. 1016/j. phrs. 2016. 12. 023.

Profile

末松　　誠（すえまつ　まこと）

略歴

1983年　慶應義塾大学医学部卒業、内科学教室入局。
1991年よりカリフォルニア大学サンディエゴ校応用生体医工学部留学
2001年　慶應義塾大学医学部教授（医化学教室）
2007年10月～2015年3月　慶應義塾大学医学部長
2007年　文部科学省グローバルCOE生命科学「In vivoヒト代謝システム生物学拠点」拠点代表者
2010年～2015年　科学技術振興機構　戦略的創造研究推進事業（ERATO）末松ガスバイオロジープロジェクト研究総括
2015年4月より日本医療研究開発機構（AMED）理事長

MEMO