

〔第4回吉岡博人記念総合医学研究奨励金
受賞グループ研究発表〕

細胞膜骨格の構造と機能およびその異常についての
検討

(¹生化学, ²皮膚科学, ³麻酔科学,
⁴第四内科学)

高桑雄一¹・川島 眞²・
鈴木英弘³・二瓶 宏⁴

本研究では、細胞膜を「内側から眺める」という共通の視点に立ち、四教室が共同でいろいろな細胞膜を裏打ちする膜骨格の構造と機能について解析した。具体的には、変形、膜安定化(赤血球)、接着(表皮角化細胞)、分泌・膜融合(肥満細胞、シナプス小胞)、老化(赤血球)を取り上げ、それぞれの細胞膜骨格タンパク質の同定・精製・修飾・相互作用の解析を行い、膜機能への寄与・その調節・阻害・薬物作用の機構などを検討し、さらに膜骨格異常の病態解明を試みた。研究遂行にいくつかの独創的な研究手法(細胞内抗体導入法・自作のレーザー回折装置・反転膜小胞・Resonant Mirror Detection法(IAsys)を用いたタンパク質相互作用解析法など)を用いた。①赤血球膜骨格の構造と機能については、spectrinのリン酸化・脱リン酸化により膜安定性が調節されること(J Biol Chem, 1995)、protein 4.1のband 3への結合がband 3-ankyrin間の縦のつながりを制御すること(J Biol Chem, 1996)、calpainにより膜安定性が低下すること(Membrane, 1995)、酸化hemoglobinによるband 3の膜内集合が赤血球の寿命(120日)を規定すること(投稿中)などを明らかにした。また、種々の膜異常赤血球を解析し、牛のband 3(陰イオン交換体AE1)完全欠損例を発見した(J Clin Invest, 1996)。さらに、腎不全患者赤血球の病態について検討した。②分泌に伴う膜融合については、肥満細胞の顆粒膜にprotein 4.1 analogueを見出し、蛋白化学的に解析するとともに、ヒスタミン分泌(顆粒膜と細胞膜の融合)を抑制することを明らかにした(投稿中)。また、膜融合に筋弛緩薬が影響することを示した(Anesth Analg, 1994)。③細胞接着については、培養表皮角化細胞を用いて膜骨格構築の細胞接着への寄与を明らかにした(日皮会誌, 1995)。さらに、CD44にprotein 4.1が結合し、CD44-ankyrin結合を調節すること、calmodulin-Ca²⁺がprotein 4.1-CD44間の相互作用を制御することを明らかにした(日皮会誌, 1997; J Biol Chem, 1997)。

〔特別講演〕

内分泌学の最近の進歩

(第二内科学)

出村 博

1. ホルモン概念の変遷

古典的な内分泌の概念は、傍分泌や自己分泌(局所ホルモン)の実証と、生体の恒常性維持に重要な神経-免疫-内分泌系の相関の解明によって大きく変遷しつつある。神経伝達物質やサイトカインの多くはホルモンと考えてよい。このような観点から演者はホルモンの主な働きとして①環境への適応(個体維持)、②生殖(種属維持と話題の環境ホルモン)、③成長と発育、④エネルギーの生産と貯蔵に加えて、⑤心の働きとホルモンについてもふれる。

2. 病因、病態の解明

分子生物学的手法により、新しいホルモンや受容体の化学構造とその異常などが次々に解明されつつある。演者はこれらのうち、①ストレス機構の分子生物学的解明、②心血管内分泌代謝学(ANP, BNP, ETなど)、③肥満内分泌代謝学(レプチン)、④内分泌腫瘍の病因(Pit-1, MENの遺伝子)を中心に述べる。

3. 治療への応用

経口可能なAng IIやCRH受容体拮抗薬の開発と展望について述べる。

〔シンポジウム Agingと疾患〕

1. Agingと疾病—地域高齢者の調査から—

(東京都老人総合研究所疫学部門)

鈴木隆雄

多くの疾病はaging(加齢)とともにその発生率や罹患率、あるいは死亡率が増加することは明白な事実である。従ってagingはそのような疾病においては明らかな危険因子である。一方で、agingが同じであっても必ずしも同じ疾病に罹患したり死亡したりするとは限らないことも、また明らかな事実である。agingは日々の生活習慣の積み重ねであるから、agingをより細分化したかたちで疾病の発生や死亡との関連を分析することが可能であり、疾病予防に具体的で示唆に富む解答の得られることが期待される。このようにして、agingすなわち長年の生活習慣を栄養や運動、喫煙、飲酒、睡眠あるいはストレスといった個々の要因に分けて分析する方法が用いられることになる。

一方、例えば栄養と個別の疾病の関係をみると、当然、疾病の種類によりその関係は変わってくる。感染症や骨粗鬆症に関しては肥っているほどよく、虚血