

内科学（第二）

研究可能テーマ

研究可能テーマ	研究指導者	受け入れ可能院生数
<p>(1)成長ホルモンおよびインスリン様成長因子の病態生理的意義に関する研究</p> <p>a. 成人におけるGHの病態生理的意義の検討 成人GH分泌不全症で認められる内臓型肥満とインスリン抵抗性に関して，GHの病態生理的意義に関して <i>in vivo</i>, <i>in vitro</i> で検討する。</p> <p>b. 低血糖を呈するIGF-II産生腫瘍（NICTH）の低血糖発症機構に関する研究 NICTHで産生されている大分子量IGF-IIの生物作用を感度良く特異性に高いassay系を確立する。</p> <p>c. 腫瘍におけるIGF、IGF受容体、IGFBPの病態生理的意義に関する検討 腫瘍形成，増殖へのIGF-I系の関与を検討するために，癌細胞を用いてIGF-I，IGF-I受容体およびその下流の情報伝達系の活性、IGFBPについて検討する。</p>	<p>肥塚教授 福田講師</p>	<p>1</p>
<p>(2)下垂体成長ホルモンの制御機構、下垂体腫瘍の成因と遺伝子治療</p> <p>a. 視床下部ホルモンによる下垂体ホルモンの制御機構 視床下部は内分泌系の恒常性維持に中心的役割を果たす器官である。この視床下部による制御は視床下部ホルモン，神経ペプチドにより巧妙になされているため，その視床下部 - 下垂体 - 標的器官軸のわずかの破綻が各種の病態と関連している可能性がある。本研究では，近年抗動脈硬化抗老化因子として注目されている成長ホルモン（GH）の制御機構につき神経内分泌的研究を行う。視床下部ホルモン，ペプチドとしてはGHRH, somatostatin, Ghrelin (GH secretagogue) の3因子に焦点を合わせ，これら因子の受容体を含め遺伝子レベル，蛋白レベルの分子生物学的，生理学的研究を行う。</p> <p>b. 下垂体腫瘍の成因と解明 下垂体腫瘍の発症メカニズムはほとんど不明である。唯一末端肥大症の一部30～40%において，Gs 蛋白の点突然変異によるGHRH受容体の持続的活性化が同定されているのみである。下垂体腫瘍は半自律的な性質を有しており，生理的な視床下部ホルモンなどに対する応答性を保持している。しかも，この現象が下垂体ホルモンないしその標的ホルモンの過剰産生の存在下にかかわらず持続する。すなわちfeedback抑制機構に対する感受性が低下ないしは欠如している可能性がある。本研究では，GHあるいはPRL産生下垂体腫瘍において，視床下部ホルモンや標的器官ホルモンの受容体，受容体以降のpost-receptorの細胞内シグナル伝達機構に異常がないか生理学的，分子生物学的研究を行う。</p> <p>c. 下垂体腫瘍の遺伝子治療に向けた基礎的研究 下垂体腫瘍における従来の治療法には限界があり，それを打破すると期待されるのが遺伝子治療である。遺伝子治療成功のカギは遺伝子導入であるが，我々は既に，組換えアデノウイルスベクターを利用し組織特異的に遺伝子を導入することに成功している。本研究は下垂体腫瘍の遺伝子治療を可能にする組換えアデノウイルスベクターを開発することを目的とする。現段階では，アデノウイルスの遺伝子導入で重要な役割を持つ構造タンパクであるFiberの修飾，組織特異的プロモーターで導入遺伝子の発現を制御する等の改良を中心に，下垂体腫瘍に特異的かつ高い効率で遺伝子導入を可能にすることを旨とする。</p>	<p>三木准教授 小野講師</p>	<p>1</p>

研究可能テーマ	研究指導者	受け入れ可能院生数
<p>(3)甲状腺細胞の増殖と分化の調節機構解明とその臨床応用への基礎的検討</p> <p>a. 甲状腺腫瘍細胞の浸潤性を標的とした甲状腺癌の診断と治療 甲状腺腫瘍細胞の増殖と浸潤性を規定する細胞内情報伝達系である活性化Aktおよび変異BRAF遺伝子導入細胞を作成し、これらの細胞で新たに活性化する遺伝子群をマイクロアレー法で同定します。この新規に同定された遺伝子を利用して浸潤性の高い腫瘍を判定する遺伝子診断法を開発します。さらに、これらの遺伝子発現をRNA interferenceで抑制し、新たな甲状腺腫瘍治療の可能性を探ります。</p> <p>b. 細胞シートを用いた甲状腺組織再構築法の確立と臨床応用への基礎的検討 先端生命科学研究所との共同プロジェクトで岡野教授らの開発した細胞シートを応用し、甲状腺の単層細胞より細胞極性と立体構造を再構成させ甲状腺ホルモンを持続的に分泌可能な培養組織を作製し、生体内に植え込みを目指すもので、細胞シート作成、分化機能の誘導、マイクロカプセル化などの技術を開発し、臨床応用に向けての基礎検討を行う予定です。</p>	磯崎准教授	1
<p>(4)生活習慣病におけるステロイドホルモンの病態生理的役割の解明</p> <p>a. アルドステロンと生活習慣病 アルドステロン過剰のモデル病態である原発性アルドステロン症は、高血圧、低カリウム血症に加え、心血管系の肥大、線維化を生じ、脳血管障害や心不全を生じる。最近、アルドステロンは腎尿細管への作用に加え、心血管系非上皮性組織への作用が注目され、アルドステロンの臓器障害作用との関連が示唆される。本研究ではアルドステロンの病態生理学的役割に関し1) 心肥大、心線維化の分子生物学的機序、2) non-genomic actionとgenomic actionの比較、3) アンジオテンシンIIとの相違について研究する。</p> <p>b. コルチゾールと生活習慣病 コルチゾール過剰のモデル病態であるクッシング症候群では、高血圧、糖尿病、高脂血症を生じ、心血管系疾患の合併も少なくない。コルチゾールの生物活性は1) グルココルチコイド受容体と2) コルチゾンから活性のあるコルチゾールに変換する2型11β-水酸化ステロイド脱水酵素(11β HSD)により規定される。本研究では肝、脂肪組織におけるグルココルチコイド受容体と2型11β HSDの異常と脂肪肝や糖尿病との関連を検討する。</p>	田辺講師	1