


 What's new? 一研究室探訪一
 

信州大学医学部器官制御生理学講座 (旧第一生理学講座)

大橋 俊夫

教室で行われている研究をご理解いただくため、まず始めに二つのキーワードをお示しします。

(1)日本リンパ学会と日本発汗学会の両学会の理事長を大橋俊夫教授が10年以上に渡って務めてきています。(2)ここ数年の間に当教室で獲得した科学研究費の内訳は次のようになっています。

1. 基盤研究(A) (2010～2014年) (研究代表者 大橋俊夫)  
「臨床的応用に視点を置いたリンパ行性微小癌転移機構解明の体系的研究」
2. 基盤研究(A) (2007～2010年) (研究代表者 大橋俊夫)  
「リンパ行性微小癌転移機構解明のためのリンパ学を基盤とした体系的研究」
3. 基盤研究(C) (2012～2015年) (研究代表者 河合佳子)  
「流れ刺激によるヒト肺細動脈内皮細胞からの炭酸ガス排出機構と呼吸生理学的意義の解明」
4. 挑戦的萌芽研究 (2012～2014年) (研究代表者 大橋俊夫)  
「消化器癌転移時のセンチネル節微小環境変化を可視化評価するための基礎研究」

こうした事実から判るように、教室では循環器病学、腫瘍学、免疫学を連結して新しいリンパ学創成のための研究を少数のスタッフと複数の研究補助者で行っています。循環器病学的視点からは、リンパの能動的輸送の主役を荷っているリンパ管の自発性収縮の発生機構やリンパ管内圧やリンパ流などの物理的因子(伸展刺激やずり応力)刺激による制御様式を生理・薬理学的手法の他、免疫組織化学的あるいは分子生物学的方法を用いて解析しています。

腫瘍学的視点からは、センチネルリンパ節を癌原発巣より最も多いリンパ流を受けているリンパ節と読み換え、微小癌転移の成立に関与する微小環境形成における流れ(ずり応力)刺激の役割を遺伝子レベルで解析し、臨床応用に結びつける研究を行っています。さらに消化器癌において癌原発巣の組織内に投与するリンパ催行性物質の開発を行い、センチネルリンパ節の微小癌転移の早期診断可視化検査法の開発と、その物質内に抗癌剤を充填して癌治療を行う臨床応用研究を実施しています。

この流れ研究に関連して、河合佳子准教授の研究グループは、肺細動脈血流が、その内皮細胞表面に存在する  $F_1/F_0$  ATP synthase を刺激して、ATP と  $H^+$  を共分泌し、この  $H^+$  が血漿中の  $HCO_3^-$  と細胞表面に存在する carboxylic anhydrase の type IV の触媒作用を介して、 $CO_2$  ガスを多量に発生させ、肺胞嚢や肺胞管に排泄していることを見出し、その新概念確立のための研究を遂行しています。

免疫学的視点からは、健康人においてリンパマッサージで下肢のリンパ流を流すと、所層リンパ節から T・B リンパ球のみならず NK 細胞の放出がみられるが、それがどのような機構で自然免疫能を高めているのかを解明する健康科学への発展モデル研究も進めています。

最後に、坂口正雄長野高専名誉教授や小林正義保健学科教授のグループと共に、私共が開発し、医療機器として認可を受けた手掌部発汗計を用いて、ヒトの扁桃体、前頭前野機能を表わす生物学的指標を確立するための研究を行っています。これらの研究成果は下記の論文からご覧いただくことが出来るかと思えます。

- (1) Kawai Y, Kaidoh M, Yokoyama Y, Ohhashi T (2013)  
Cell surface  $F_1/F_0$  ATP synthase contributes to interstitial flow-mediated development of the acidic microenvironment in tumor tissues.  
Am. J. Physiol. Cell Physiol. 305: C1139-C1150.
- (2) Kawai Y, Kaidoh M, Yokoyama Y, Ohhashi T (2012)  
Pivotal roles of shear stress in the microenvironmental changes that occur within sentinel lymph nodes.  
Cancer Sci. 103: 1245-1252.
- (3) Kawai Y, Yoshida K, Kaidoh M, Yokoyama Y, Ohhashi T (2012)  
Shear stress-mediated  $F_1/F_0$  ATP synthase-dependent  $CO_2$  gas excretion from human pulmonary arteriolar endothelial cells.  
J. Cell. Physiol. 227: 2059-2068.
- (4) Kawai Y, Ajima K, Nagai T, Kaidoh M, Ohhashi T (2011)  
Real-time imaging of the lymphatic channels and sentinel lymph nodes of the stomach using contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in a porcine model.  
Cancer Sci. 102: 2073-2081.
- (5) 大橋俊夫 (2013) 日本発汗学会20年のあゆみと将来展望—自らの手掌部発汗研究の歩みと照らし合わせて—  
発汗学 20: 2-11