

所属：医学部・医学系研究科・附属病院 外科系診療科 歯科口腔外科

 講師 村田 琢
(むらた たく)

講師・清水 香澄 (しみず かすみ)

カテゴリ) 医学・薬学

《一言アピール》 Phosphodiesterase(PDE)-cAMP・cGMPシグナルによる、口腔乾燥症・口腔悪性腫瘍に対する新治療法の開発を目指しています。

研究テーマ

Research Themes

■ 悪性腫瘍でのPDE-cAMP・cGMPシグナル伝達

われわれは1992年よりPDEの基礎的研究を開始し、PDE発現の組織特異性 (J.Clin.Invest.1995)や、PDEの構造解析による細胞内局在と機能変化(Biochemistry 1996、 J.Biol.Chem.2000)等を明らかにした。また、細胞性粘菌の分化誘導物質で、悪性腫瘍細胞の増殖抑制作用を有するDifferentiation-inducing factor(DIF)のターゲット分子がPDEであることを世界で初めて発見した(Shimizu、 Murata、 Tagawa et.al. Cancer Research、 2004)。更に、PDE遺伝子異常により機能が変化することを確認した(unpublished data)。最近では、皮膚悪性黒色腫の約60%で見られるがん原癌遺伝子B-Rafの変異がPDE5の発現を抑制し、その結果浸潤が促進することや(Cancer Cell 2011)、PDE4が扁平上皮癌の運動能に関係することが報告され(Nature structural & Molecular biology 2011)、PDEと悪性腫瘍細胞との密接な関係が解明されつつある。以上のことより、PDEが悪性腫瘍細胞で重要な役割を持つことは明確である、そこでわれわれが、世界に先駆けてPDEと悪性腫瘍に関する研究を行うことで、新たな治療・診断方法の開発に寄与したいと考えている。

■ 唾液腺でのPDEの役割

唾液の役割は、単に口腔内の湿度を保つだけではなく、さまざまなタンパク質・抗菌因子・成長因子を含むことによって口腔内環境を良好に維持している。また、mucinなどの唾液タンパク質は食塊形成を容易にし、嚥下を補助する。すなわち、唾液構成成分の合成・分泌が減少すれば、口腔内環境が悪化し、多発性齲蝕・口腔カンジダ症などがみられるようになる他、誤嚥性肺炎も生じやすくなる。口腔癌・脳血管疾患の臨床現場で深刻な問題となっているこれらの疾患に対し、PDEのシグナルを制御することによって唾液成分の合成・分泌を促し、予防・治療を行おうとする全く新しい発想の研究を行っている。

講演実績

- “Phosphodiesterase as therapeutic targets for oral malignant tumors”
第62回 ドイツ顎顔面外科学会議(招待講演)2011年

所属学会

- 日本口腔外科学会
- 日本口腔科学会
- 日本口腔顎顔面外傷学会
- 日本口腔組織培養学会

論文

- Expression and role of phosphodiesterase 5 in human malignant melanoma cell line.Murata T,Shimizu K, Watanabe Y, Morita H, Sekida M, Tagawa T. Anticancer Res. 2010 Feb;30(2):355-8.
- Phosphodiesterase 3 (PDE3): structure, localization and function. Murata T, Shimizu K, Hiramoto K, Tagawa T. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2009 Jul;7(3):206-11.
- Characterization of phosphodiesterase 1 in human malignant melanoma cell lines. Shimizu K, Murata T, Watanabe Y, Sato C, Morita H, Tagawa T. Anticancer Res. 2009 Apr;29(4):1119-22.
- Expression of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3A in isolated rat submandibular acini. Shimizu K, Murata T, Hiramoto K, Sugiyama T, Nakagawa T, Manganiello VC, Tagawa T. Arch Oral Biol. 2006 Feb;51(2):83-8. 2枚目以降につづく

関連ホームページ

- 三重大学医学部附属病院歯科口腔外科 <http://www.medic.mie-u.ac.jp/omfs/index.html>
- 三重大学教員紹介 <http://kyoin.mie-u.ac.jp/profile/2033.html>

☆詳細は、HPをご覧ください。

論文 つづき

- Calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE1) is a pharmacological target of differentiation-inducing factor-1, an antitumor agent isolated from Dictyostelium. Shimizu K, Murata T, Tagawa T, Takahashi K, Ishikawa R, Abe Y, Hosaka K, Kubohara Y. Cancer Res. 2004 Apr 1;64(7):2568-71.
- Functions of the N-terminal region of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 (PDE 3) isoforms. Kenan Y, Murata T, Shakur Y, Degerman E, Manganiello VC. J Biol Chem. 2000 Apr 21;275(16):12331-8.
- Distinctive anatomical patterns of gene expression for cGMP-inhibited cyclic nucleotide phosphodiesterases. Reinhardt RR, Chin E, Zhou J, Taira M, Murata T, Manganiello VC, Bondy CA. J Clin Invest. 1995 Apr;95(4):1528-38. Erratum in: J Clin Invest 1997 Feb 1;99(3):551.
- Diversity in cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzyme families. Manganiello VC, Murata T, Taira M, Belfrage P, Degerman E. Arch Biochem Biophys. 1995 Sep 10;322(1):1-13.

主な保有機器・装置

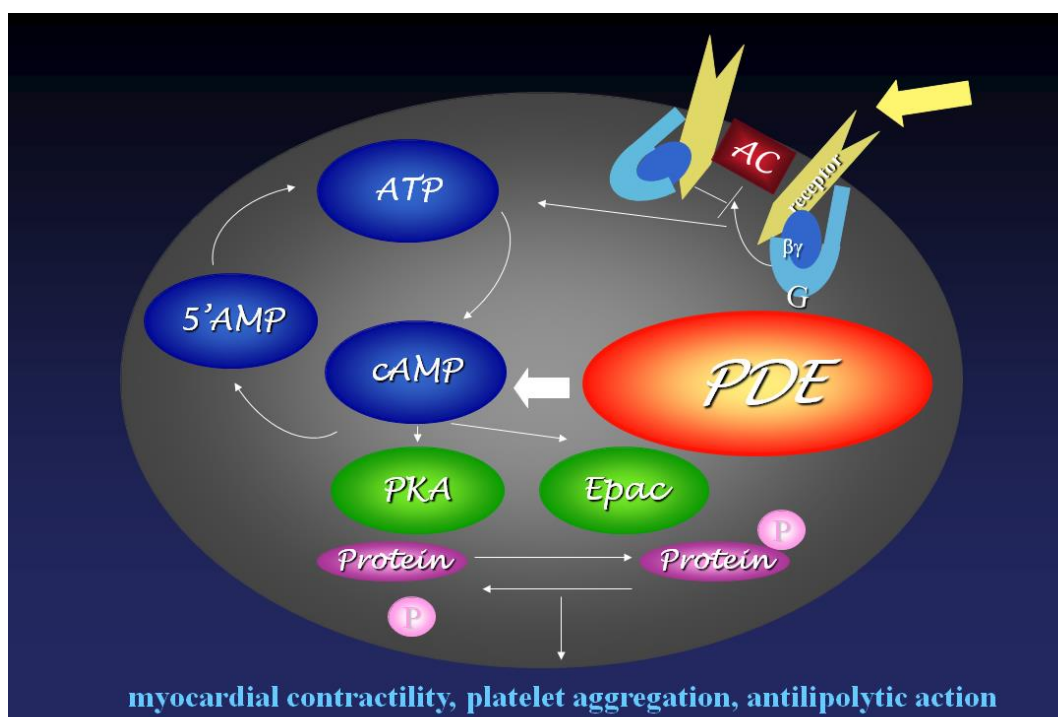
- ベンタナ自動免疫染色装置
- リアルタイムPCR

応用分野

- 医療分野
- 製薬関係

受賞

- 日本口腔外科学会 メダリティス賞(優秀講演)(2008)



PDEはこれまでにPDE1からPDE11までの11種類が報告されています。その作用はセカンドメッセンジャーであるcAMPやcGMPを分解することにより細胞内のcAMP濃度を調節しています。そして、下流シグナルであるPKAやEPACを介して心筋や血管平滑筋の収縮、血小板の凝集など様々な生理作用の調節を行っています。

※画像は三重大学全学シーズ集HPより

☆詳細は、HPをご覧ください。