

第525回 広島大学医学集談会：発表なし

第36回 広島大学大学院医歯薬学総合研究科発表会（医学）

（平成 22 年 11 月 4 日）

1. Clinical and genetic features of therapy-related myeloid neoplasms after chemotherapy for acute promyelocytic leukemia

（急性前骨髄性白血病に対する化学療法後に発症した治療関連骨髄性腫瘍の臨床的および遺伝学的特徴）

今川 潤

創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座
（血液・腫瘍内科学）

急性前骨髄性白血病（APL）は高率に寛解導入と長期生存が期待できる予後良好な疾患であるが、寛解期において比較的高頻度に治療関連骨髄性腫瘍（t-MN）が発症することが問題となっている。そこで、APL 第一寛解期 108 例中に発症した t-MN 11 例（10.2%）の臨床的、血液学的特徴および分子異常を APL 再発 10 例（9.3%）と比較解析した。APL 初発時の白血球数が少ない症例は t-MN 発症リスクが高く、t-MN 群は APL 再発群より有意に予後不良であった。t-MN の白血病細胞は CD34/HLA-DR 陽性かつ *PML-RARA* 融合遺伝子陰性であり、APL 再発とは逆であった。t-MN 発症例では、21q22 (*RUNX1*) 転座 1 例、11q23 (*MLL*) 転座 2 例、20q 単独欠失 2 例を認めた。また *RUNX1* 変異を 4 例に認め、うち 3 例は 7 番染色体欠失を伴っていた。一方 APL 再発例ではこれらの遺伝子異常を認めなかった。以上から APL 再発と t-MN 発症は鑑別可能であり、t-MN は APL 細胞よりさらに造血幹細胞に近い未分化な細胞が、化学療法の暴露を受けた結果発症するものと考えられた。

2. Vitamin K₂ alters bone metabolism markers in hemodialysis patients with a low serum parathyroid hormone level

（透析患者の低回転骨症に対するビタミン K₂ の有効性に関する研究）

落合 真理子

展開医科学専攻病態制御医科学講座
（分子内科学）

【背景】透析患者の低回転骨症では骨折率が高く、動脈石灰化のリスクも高い。しかし透析患者の低回転骨症に対する有効な治療法はまだ確立されていない。透析患者の低回転骨症に対するビタミン K₂ の効果を骨代謝マーカーを用いて検討した。

【対象と方法】intact-PTH が 100 pg/ml 以下の血液透析患者を、ビタミン K₂ 投与群（20 名）、非投与群（13 名）に分けた。投与群はメナテトレノン 45 mg/日を連日 1 年間服用した。投与前、1, 3, 12 カ月後に、intact-PTH、オステオカルシン、骨型 ALP、I 型コラーゲン N 末端架橋テロペプチド（NTx）、Ca、P を測定した。

【結果】ビタミン K₂ 投与群ではオステオカルシン、B-ALP、intact-PTH、NTx の有意な上昇を認めた。非投与群では有意な変化はなかった。

【考察】透析患者の低回転骨症においてビタミン K₂ は骨代謝を改善することが示唆された。

3. Enhancement of bone formation in an experimental bony defect using ferumoxide-labelled mesenchymal stromal cells and a magnetic targeting system

（磁気標識した骨髄由来間葉系細胞と磁気ターゲティングシステムを用いた骨欠損修復の促進）

大島 誠吾

展開医科学専攻病態制御医科学講座
（整形外科学）

【目的】磁気ターゲティングシステムを用いて人工骨に線維性組織の存在下で磁気標識した骨髄由来間葉系細胞（m-MSCs）を集積させ骨形成を促進すること。

【方法】家兎に骨欠損を作成して人工骨を挿入し、術後 2 週で経皮的に細胞を移植した。実験群は m-MSCs + 外磁場 1 時間（group A）、m-MSCs（group B）、標識のない MSCs（group C）、PBS（group D）とした。

【結果】X線学的に 2 週目以降の仮骨形成は group A で有意に高値であった。組織学的に移植細胞数は

group Aで有意に多く認め、骨形成量も移植後4、8週ともgroup Aで有意に多く認めた。力学的にもgroup Aで有意に高値であった。

【考察・結論】線維組織の存在下で細胞を効率よく導入し骨形成を促進でき、骨欠損などへの臨床応用を見据えた細胞デリバリー法の一つとなる。

4. Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer

(大腸癌の増殖・進展における骨髄由来間葉系幹細胞の重要性)

品川 慶

創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(分子病態制御内科学)

癌と間質の相互作用におけるヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (MSC) の重要性についてヒト大腸癌細胞株 KM12SM ノードマウス同所移植モデルを用い検討した。静脈注射した MSC は腫瘍間質へ特異的に集積した。KM12SM 細胞と MSC を混合しマウスに同所移植した群では、KM12SM 細胞のみを移植した群に比し、有意に腫瘍重量が大きく、生存率が低く、肝転移数が多かった。混合移植群の盲腸腫瘍組織においては増殖能と血管新生能は増加し、アポトーシスは抑制されていた。癌細胞と共に移植された MSC は腫瘍微小環境において癌関連線維芽細胞様に分化していた。また、*in vitro* 共培養実験では、KM12SM 細胞は MSC の遊走能を高め、MSC は KM12SM 細胞の遊走能と浸潤能を高めていた。以上より、ヒト骨髄由来 MSC は腫瘍間質に取り込まれ、血管新生の促進やアポトーシス阻害作用を介して腫瘍増殖や進展を促進することが示唆された。

5. Sodium 4-phenylbutyrate protects against spinal cord ischemia by inhibition of endoplasmic reticulum stress

(4-phenylbutyrate 持続静注によって小胞体ストレスを抑制し大動脈遮断中の脊髄保護効果が得られる)

水上 健友

展開医科学専攻病態制御医科学講座
(外科学)

胸腹部大動脈手術時の大動脈遮断による脊髄虚血再灌流障害は対麻痺等の重篤な合併症を引き起こす。脊髄が虚血に曝されることによってさまざまなストレス

環境が生じ、結果として炎症およびアポトーシスを引き起こし細胞死に導くことが知られているが、これらの虚血性神経細胞死の新規メカニズムとして異常蛋白質の蓄積と小胞体の役割が最近注目されている。虚血などのストレスが細胞に負荷されると、小胞体内に成熟の不完全な異常蛋白質が蓄積する (小胞体ストレス)。異常蛋白質の凝集を制御するケミカルシャペロンである4-フェニル酪酸 (4-PBA) が、マウス脳虚血モデルにおいて脳虚血による小胞体ストレスに関連したアポトーシスおよび虚血性炎症を抑制することで、脳虚血に伴う神経細胞死を抑制することが報告されている。本研究は、小胞体ストレスに起因する脊髄虚血再灌流障害に対する4-PBAの効果をウサギ脊髄虚血モデルを用いて解明した。

6. Importance of serum concentration of Adefovir for Lamivudine-Adefovir combination therapy in patients with Lamivudine-resistant chronic hepatitis B

(ラミブジン耐性株陽性 B 型慢性肝炎症例でのラミブジン・アデフォビル併用療法におけるアデフォビル血中濃度の重要性)

光井 富貴子

創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(分子病態制御内科学)

ラミブジン (Lamivudine, LMV) とアデフォビル (Adefovir, ADV) 併用療法は、LMV耐性B型肝炎ウイルス (HBV) の複製を抑制するが、臨床効果は症例により異なる。今回、併用療法の効果に影響する臨床的、ウイルス学的、薬理学的因子について検討を行った。併用療法開始直前のHBe抗原陰性、HBV DNA低値の症例では有意に血清HBV DNA陰性化が得られた (それぞれ $P=0.0348$, $P=0.0310$)。HBV DNA陰性化が得られた症例ではADV最高血中濃度 (C_{max}) が有意に高値であった ($P=0.0392$)。血清クレアチニン値は併用療法により有意に上昇し、腎機能低下症例ではADV血中濃度は有意に高値であった。

【結論】ADV血中濃度が高いと併用療法でHBV DNA陰性化が得られやすい。しかし、ADV血中濃度が高いことで腎機能が悪化するおそれがあり、注意が必要である。

7. Vulnerable carotid arterial plaque causing repeated ischemic stroke can be detected with

B-mode ultrasonography as a mobile component: Jellyfish sign

(B-mode 超音波検査法にて検出される頸動脈可動性プラーク (ジェリーフィッシュサイン) が、脳梗塞再発リスクを高める機序の検討)

久米 伸治

創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(脳神経外科学)

頸動脈プラークの中でも、出血や可動性を伴ったプラーク (Jellyfish plaque) は、脳梗塞を発症する危険が高く、この不安定プラークを診断することは、脳梗塞を予防する上で重要な情報となる。今回我々は、プラーク内出血を MRI で、Jellyfish plaque を超音波検査で評価し、この不安定プラークの脳梗塞発症率を前向きに検討したので報告する。結果は、Jellyfish plaque を認める症例は、脳梗塞の発症率が非常に高いことが分かった (54.8%)。また、脳梗塞の危険因子と考えられていたプラーク内出血は、多変量解析により、脳梗塞発症に対しての有意差は認められず ($P=0.631$)、Jellyfish plaque のみが有意差を認める結果となった ($P<0.001$)。Jellyfish plaque は脳梗塞を発症する危険性が高いため、発見した場合は、外科的治療も考慮するべきである。

8. Roles of Src-like adaptor protein 2 (SLAP-2) in GPVI-mediated platelet activation SLAP-2 and GPVI signaling (GPVI 仲介血小板活性化における SLAP-2 の役割)

杉原 清香

創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座
(血液・腫瘍内科)

血小板膜上のコラーゲン受容体の 1 つである GPVI を介した細胞内シグナル伝達は TCR 刺激時のシグナル伝達と類似している。SLAP-2 は TCR の下流でシグナルを negative に制御することが報告されているアダプター蛋白である。血小板における SLAP-2 の存在と機能について検討した。rt-PCR 法により遺伝子レベル、ウエスタンブロット法により蛋白レベルで SLAP-2 が血小板に存在することを確認した。また、SLAP-2 は未刺激血小板において Triton に可溶な分画に存在するが、GPVI のアゴニストであるコンバルキシン (CVX) 刺激により活性化されると c-Cbl, Syk,

LAT などを含むいくつかのリン酸化蛋白と結合し、Triton 非可溶性細胞骨格へ移動することを示した。このことより、SLAP-2 は c-Cbl や Syk などの重要なシグナル分子を細胞骨格基質と会合させることにより、シグナル伝達を制御する役割があると思われる。

9. CD133⁺ cells from human umbilical cord blood reduce cortical damage and promote axonal growth in neonatal rat organ co-cultures exposed to hypoxia

(ヒト臍帯血由来 CD133⁺ 細胞は新生仔ラット組織の共存培養系において、低酸素曝露後の大脳皮質傷害を軽減し、軸索伸長を促進する)

田中 教文

展開医科学専攻病態制御医科学講座
(産科婦人科学)

【目的】低酸素傷害を受けた新生仔ラット大脳皮質へのヒト臍帯血由来 CD133⁺ 細胞の投与効果を確認した。

【方法】3 日齢のラットの脳大脳皮質と脊髄から共存組織を作製した。低酸素曝露を行った低酸素群とその後 CD133⁺ 細胞を投与した CD 群の間で、培養後に新生した軸索数を比較した。また、免疫染色により CD133⁺ 細胞の局在 (抗ヒトミトコンドリア抗体)、単位面積あたりのアポトーシス細胞数 (抗 caspase-3 抗体) と血管の総走行距離 (アイソレクチン B4) を確認した。

【成績】アポトーシス細胞数は CD 群では低酸素群に比し有意に減少し、軸索数、血管走行距離は CD 群では低酸素群に比し有意に増加した。CD133⁺ 細胞は組織辺縁に少数のみ残存した。

【結論】CD133⁺ 細胞は低酸素による大脳皮質でのアポトーシス、血管傷害を軽減し、軸索伸長を改善した。CD133⁺ 細胞が低酸素性脳傷害を改善する可能性が示唆された。

10. Relationship between esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions (食道扁平上皮癌とまだら食道の関係)

1) Characteristics of esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions in patients with head and neck squamous cell carcinoma (頭頸部扁平上皮癌患者における食道扁平上皮癌とまだら食道の特徴)

2) Natural course of Lugol-voiding lesions in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌 (表在癌) 患者におけるまだら食道の経過)

福原 達磨
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(分子病態制御内科学)

【目的】頭頸部扁平上皮癌患者 (HNSCC) における食道扁平上皮癌 (ESCC) とまだら食道の関係, ESCC 患者におけるまだら食道の経時的変化を検討した。

(検討 1)

【対象・方法】HNSCC 患者での, 同時性・異時性 ESCC の割合, まだら食道との関係を検討。

【結果】HNSCC 患者の 10.8% に同時性 ESCC, 6.7% に異時性 ESCC を認め, 20.4% にまだら食道を認めた。HNSCC 患者では, 同時性・異時性 ESCC とまだら食道には関連を認めた。

(検討 2)

【対象・方法】ESCC 患者での, 同時性・異時性 ESCC の割合, まだら食道の経時的変化を検討。

【結果】ESCC 患者では, まだら食道がある群では食道多発癌を合併する率が有意に高かった。まだら食道は, 平均 420 ヶ月の観察期間中に 6.8% のみ進行した。

【結語】HNSCC 患者と ESCC 患者におけるまだら食道の有無は, 食道同時性・異時性癌発生の指標となり得る。

11. Deficiency of N-glycolylneuraminic acid and Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc epitopes in xenogeneic cells attenuates cytotoxicity of human natural antibodies

(異種細胞上の Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc および N-glycolylneuraminic acid 抗原の欠如はヒト自然抗体性細胞傷害を減弱する)

Nabin Bahadur Basnet
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(外科学)

異種細胞上の Gal と NeuGc の欠如により, ヒト自然抗体性傷害が減弱するか解析するため, 両者を欠如したマウス (DKO) を作製し, 野生型 (WT), GalT^{-/-}, CMAH^{-/-} および DKO の胸腺細胞に対するヒト血清中の抗異種抗体価を測定した。

異種反応性 IgM 抗体価は WT と CMAH^{-/-} に対しては同等で, GalT^{-/-} と DKO より有意に高かった。IgG 抗体価は WT と GalT^{-/-} に対しては同等で, CMAH^{-/-} と DKO より有意に高かった。ヒト自然抗体による補体依存性細胞傷害活性 (CDC) は WT と CMAH^{-/-} に対しては顕著であったが, GalT^{-/-} と DKO より減弱していた。CMAH^{-/-} に対する CDC は WT より有意に低く, DKO に対する CDC は GalT^{-/-} により有意に低かったが, その程度はわずかであった。

よって NeuGc はヒト自然抗体の標的になり得るが Gal に比べれば抗原性は低いと考えられた。

12. Enhanced hippocampal BDNF/TrkB signaling in response to fear conditioning in an animal model of posttraumatic stress disorder

(外傷後ストレス障害動物モデルを用いた恐怖条件付け後の海馬の BDNF/TrkB シグナル亢進について)

武井 史朗
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(精神神経医科学)

外傷後ストレス障害 (PTSD) は強度なストレスに曝露された結果, 過剰な不安・恐怖や情動鈍麻が引き起こされる障害である。PTSD の発症機序は未解明であるが, 恐怖記憶固定化の亢進がその機序の一つとして考えられている。本研究では PTSD 患者にみられる恐怖記憶の亢進機序を解明する目的で, PTSD 動物モデルである single prolonged stress (SPS) ラットを対象に恐怖記憶固定化の亢進に対する脳由来神経栄養因子 (BDNF) とその受容体 TrkB の発現の関与を解析した。

本実験において SPS ラットは文脈的恐怖条件付け (CFC) による恐怖記憶の固定化が強化され, 同ラットは CFC 後に海馬の BDNF 発現が有意に亢進していた。この BDNF の発現亢進にはエクソン I・IV のプロモーター領域のヒストンアセチル化亢進による同エクソンの発現亢進の関与が示唆された。また SPS ラットでは CFC 後に BDNF レセプターである TrkB の発現も亢進しており, BDNF/TrkB 情報系の亢進が SPS ラットの恐怖記憶固定化の亢進のメカニズムの 1 つであると考えられた。

13. A 5' untranslated region containing the IRES element in the Runx1 gene is required for angiogenesis, hematopoiesis and leukemogenesis

in a knock-in mouse model

(IRES による Runx1 の発現は、血管構築、造血発生、および白血病発症に必要である)

Phyo Wai Htun
創生医科学専攻探索医科学講座
(免疫学)

Runx1は、造血発生、血管形成、および白血病発症に重要な役割を果たす転写因子であり、その発現は遠位 promoter (P1)、近位 promoter (P2)、および internal ribosomal entry site (IRES) により調節されている。我々は Runx1 における IRES の生物学的意義を明らかにする目的で、正常 Runx1 と白血病由来の

融合遺伝子 Runx1/Evi1 について、P1 と P2 由来の発現は保たれているが IRES 由来の発現が消失したマウスを作製した。正常 Runx1 の IRES 欠失ホモマウスは、胎生期に血管拡張および肝臓非薄化を呈して死亡した。血管拡張は周囲細胞 (pericytes) の機能不全が原因であり、肝臓非薄化は造血細胞の減少によるものと考えられた。また、融合遺伝子 Runx1/Evi1 の IRES 欠失ヘテロマウスは、IRES を有する Runx1/Evi1 ヘテロマウスが胎生致死となり、またキメラマウスが白血病を発症するのと対照的に、正常に出生し造血異常は認められなかった。以上の結果から、Runx1 の IRES は、正常 Runx1 による造血発生と血管形成、および Runx1 融合遺伝子による白血病発症に必須であることが明らかとなった。