



## 冠動脈狭窄病変を認めない狭心症患者において、 血漿セロトニン濃度は冠微小血管障害の 新規バイオマーカーとなりうる

小 鷹 悠 二

東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野

### 背 景

狭心症が疑われ冠動脈造影を実施した患者のうち約 40% に有意な狭窄病変が認められない、いわゆる非閉塞性冠動脈疾患であると報告されている。それらには、冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina: VSA) や冠微小血管機能障害 (coronary microvascular dysfunction: CMD) が含まれる。VSA に関しては、その診断方法や治療に関して近年確立されつつあり、我が国においても日本循環器学会「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」にまとめられている。しかしながら、CMD に関しては、その診断方法、治療、予後などは未だ不明な部分が多く、特に診断に有用なバイオマーカーは特定されていない。そこで、血管作動性物質として広く知られているセロトニンに着目し、CMD 診断のバイオマーカーとなりうるかを検討した。

### 方法と結果

2011 年 1 月から 2014 年 3 月までの間に、当院にて狭心症が疑われ、冠動脈造影およびアセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験、血中セロトニン濃度測定を施行した 198 例 (男性/女性 116 例/82 例,  $60.2 \pm 13.3$  [SD] 歳) を対象とした。冠攣縮誘発試験を実施する直前に左冠動脈から血液検体採取を行い、高速液体クロマトグラフィ法によりセロトニン濃度を測定した。また、冠攣縮誘発試験の前後で冠動脈入口部と冠静脈洞における乳酸値を測定し、心筋内乳酸産生の有無を検討した。有意な心表面冠動脈攣縮出現前に乳酸産生が認められるか、又は心表面冠動脈攣縮が誘発されないにも

かかわらず心筋内乳酸産生が認められた場合を冠微小循環障害 (CMD) ありと定義した。血漿セロトニン濃度 (中央値 (IQR) nmol/L) は、VSA 群と non-VSA 群の間では有意差は認めなかった ( $6.8 (3.8, 10.9)$  vs.  $5.1 (3.7, 8.4)$  nmol/L,  $P=0.135$ )。しかし CMD の有無別で比較すると、血漿セロトニン濃度は non-CMD 群に比べ CMD 群で有意に高値であった ( $7.7 (4.5, 14.2)$  vs.  $5.6 (3.7, 9.3)$  nmol/L,  $P=0.008$ )。VSA と CMD の有無で胸痛症候群群、CMD 単独群、VSA 単独群、VSA・CMD 合併群の 4 群に分類すると、VSA・CMD 合併群は胸痛症候群に比べ、血漿セロトニン濃度は有意に高値であり ( $8.6 (5.8, 14.2)$  vs.  $4.4 (3.1, 6.0)$  nmol/L,  $P=0.001$ )、VSA 単独群と比べても同様の傾向が認められた ( $8.6 (5.8, 14.2)$  vs.  $6.3 (3.7, 9.6)$  nmol/L,  $P=0.066$ )。さらに重要なことに、冠微小血管機能障害の指標の一つである冠動脈造影時の TIMI フレームカウントと血漿セロトニン濃度の間には有意な正の相関関係が認められた ( $r=0.23, P<0.01$ )。また、CMD 合併を予測する血漿セロトニン濃度のカットオフ値は CART (The classification and regression tree analysis) 解析により  $9.55$  nmol/L と算出され、カットオフ値 ( $9.55$  nmol/L) 以上の血漿セロトニン濃度は、多変量ロジスティック解析において CMD 合併の独立予測因子であった [オッズ比 (95% 信頼区間)  $2.803 (1.330-6.004)$ ,  $P<0.05$ ]。

### 結 論

狭心症が疑われる非閉塞性冠動脈疾患患者において、血漿セロトニン濃度は CMD 合併の新規バイオマーカーになりうる可能性が示唆された。



## 抗インフルエンザ薬の臨床開発と インフルエンザ対策への貢献

渡 辺 彰

東北大学加齢医学研究所 抗感染症薬開発寄附研究部門 教授  
現 東北文化学園大学医療福祉学部 抗感染症薬開発研究部門 特任教授

私は2017年4月、「抗インフルエンザ薬の臨床開発とインフルエンザ対策への貢献」により、公益社団法人日本化学療法学会の第28回志賀 潔・秦 佐八郎記念賞を受賞しました。1990年代後半から抗インフルエンザ薬の臨床開発の殆どに主体的に関わり、2009年の新型インフルエンザ出現に際しては学会のインフルエンザ委員会委員長として種々の提言やガイドラインを発出し、世界の主要国中最少の死亡へ貢献したことが評価されました。私の本来の仕事は抗菌薬の臨床開発ですが、40歳代から首を突っ込んだインフルエンザの臨床研究を通じて受賞したものです。他の幾つかの学会賞もすべて途中から始めた研究での受賞であり、中でも2013年に結核医療に対する貢献で第65回保健文化賞を受賞し、厚生労働大臣表彰と共に皇居で両陛下下拝謁を賜ったことには深い感慨を覚えます。

2009年の新型インフルエンザ出現時、WHOや米国CDCからは「若年者への抗インフルエンザ薬投与の必要性は小さい」との指針が出されましたが、我々の委員会は「若年者を含めて早期から広汎かつ積極的な投与を行おう」と正反対の考えを表明しました。多くの臨床医が賛同したものの、一部のメディアや専門家からきつく批判されました。世界標準（≒WHOやCDC）に従え、というのです。学会事務局には抗議のメールや批判の手紙が集まり、委員が手分けして一つ一つ返事するなど大変でした。ところが2010年1月になって批判がピタリと止まりました。WHOやCDCが我々と同じように「若年者を含めて積極治療を行おう」と180度変わったからですが、2009年の後半、日本以外の国々で若年者を含めて死亡が相次いだのです。被害が最小のわが国の死亡者は202名でしたが、人口がわが国の3倍の米国は2010年2月13日まででも推計12,000名の死亡という世界最大の被害を出してしまったのです。先祖返りの性格を持つ新型インフルエンザでは、過去の新型インフルエンザのウイルスとの交叉免疫を有する高年者で被害が少ないのに対し、交叉免疫のない若年者では被害が大きくなる

ことを銘記すべきです。

抗インフルエンザ薬の臨床開発に関しては、ほぼ全てに関与しました。ザナミビルやオセルタミビルのわが国への導入では臨床試験の委員を務め、幾つかの論文に名を連ねました。その後の開発はわが国が世界をリードするようになりましたが、ラニナミビルの開発では臨床開発の責任者（＝医学専門家）を務め、ペラミビルとファビピラビルの開発では臨床試験の委員を務めました。いずれもその後、承認されて臨床に供され、ファビピラビルはエボラ感染症治療薬としてわが国から西アフリカへ緊急供与されてもいますが、我々の早期承認要望も与って力がありました。その後、1回内服で治療が完結するバロキサビルの臨床開発でも医学専門家を務め、その成績は医薬品の承認審査を行う医薬品医療機器総合機構（PMDA）の先駆け審査指定制度適用の第一号となって2018年2月に製造承認が得られ、3月から臨床に供されています。あわせて、その第2相及び第3相臨床試験成績の論文ではlast authorを務め、本稿投稿の時点でNew England J Med誌においてリバイス中です。今回の受賞は、このようにtranslational researchの最終ステージを主体的に担ってきたことが高く評価されたものですが、東北大学を2018年3月に退官した後は、4月から東北文化学園大学に同名の部門を開設しました。これまで同様に関わっていく所存です。

以上ですが、結核とインフルエンザに限らず、世界の中での日本の立ち位置・レベルをわきまえることが重要です。結核の減少は遅れていますから、先に結核が減少した先進国に学ぶべきであり、一方、インフルエンザ医療は日本が世界のトップですから、WHOやCDCの考え方を鵜呑みにするのは危険です。そこをわきまえつつ自分自身の頭で考えることが最も大事だと思っています。最後に、赤痢菌の発見者である志賀 潔先生は、仙台出身の仙台市名誉市民で文化勲章を受章されましたが、勾当台公園に胸像があり、輪王寺にお墓があります。ぜひお出ましく下さい。

—平成 28 年度日本呼吸器学会熊谷賞—



## 閉塞性肺疾患病態の解明 —自然免疫の関与とその制御機構の探求

小 荒 井 晃

東北大学病院 呼吸器内科

気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) においては世界的に罹患率が増加傾向にあり、その発症および増悪の予防が重要な課題である。これまで我々は、活性窒素種をはじめとする酸化・窒素化ストレスおよびヒスタミンなどの炎症性メディエーターの喘息・COPD の気道炎症病態への関与について検討を行い、その病態形成における重要性を示してきた。近年では、喘息・COPD の発症およびその増悪機序を解明するため、自然免疫において重要な役割を担う Toll 様受容体 (TLRs) および細胞傷害時に放出される傷害関連分子パターン (DAMPs) に着目し、その病態への関与や新たな治療ターゲットとなる可能性を示した。以下に、研究成果の概要を示す。

### 1. 喘息病態における窒素化ストレスおよびヒスタミンの関与

一酸化窒素 (NO) と  $O_2$  から生成される活性窒素種は、細胞傷害作用、チロシンのニトロ化作用等の幅広い生物活性を有する物質である。我々は、世界に先駆けて喘息・COPD の気道で活性窒素種が増加することを報告した [Ichinose M, et al. AJRCCM 2000]。そこで活性窒素種の喘息病態における役割を明らかにするため、iNOS 欠損マウスおよび iNOS 阻害薬を用いて検討を行い、iNOS 由来の NO が活性窒素種産生を介して好酸球性気道炎症および気道過敏性亢進を惹起することを示した [Koarai A, et al. Pulm Pharm 2000; Koarai A, et al. ERJ 2002]。

ヒスタミンは IgE 受容体刺激によりマスト細胞などから放出され、アレルギー反応を惹起する。我々はヒスタミン産生酵素であるヒスタジジン脱炭酸酵素欠損マウスを作成し、喘息病態においてヒスタミンが P-セレクチンの発現増強を介して好酸球性気道炎症を促進することを示した [Koarai A, et al. AJRCCM 2003]。以上の結果は喘息において NO が気道炎症病態に関与し

好酸球性炎症の指標となりえることや抗 IgE 抗体によるマスト細胞制御の有用性を示す根拠となると考えられる。

### 2. 閉塞性肺疾患病態における TLRs の関与

次に自然免疫応答において重要な役割を担う TLRs に着目し、酸化ストレスの与える影響を好中球、気道上皮、マクロファージ、線維芽細胞を用いて検討を行った。タバコ煙等の酸化ストレス存在下ではウイルス由来の RNA を認識する TLR3 や TLR8 のシグナルが活性化され、NF- $\kappa$ B 等を増強することで、気道炎症および線維化が促進されることを明らかにした [Yanagisawa S, et al. Respir Res 2009; Sugiura H, et al. AJR-CMB 2009; Koarai A, et al. AJR-CMB 2010; Koarai A, et al. Respirology 2012; Ichikawa T, et al. J Immunol 2014; Kanai K, et al. Respir Investig 2015]。以上より酸化ストレスは TLRs シグナルを増幅することで喘息・COPD の発症およびその増悪に関与する可能性が示唆され、そのシグナルを制御することが新たな治療ターゲットとなりうることが明らかとなった。

### 3. 閉塞性肺疾患病態における DAMPs の関与

細胞傷害時に放出される DAMPs が TLRs などを介して炎症を惹起することが知られている。我々は DAMPs の一つである ATP に着目し、気道上皮細胞においてウイルス感染により ATP がパネキシンチャンネルを介して細胞外に放出され、プリン受容体を刺激することでムチン産生を増強することを示した [Shishikura Y, et al. Respir Res 2016]。また、COPD 患者由来の気道上皮細胞では健常者に比し TLR3 刺激による MUC5AC 発現が増強し、閉塞性障害と負の相関関係が示された。この結果は、重症の COPD 患者では感染時に、より粘液産生が生じ、増悪を来し易いことを示唆していると考えられる。

——平成 29 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰・若手科学者賞——



## ヒトの社会行動を支える脳機能： 計算論的脳イメージングを用いた研究

鈴木 真 介

東北大学 学際科学フロンティア研究所

### はじめに

ヒトは社会的動物であり、社会の中で他者と陰に陽に相互作用しながら生きている。私の一連の研究では、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いた非侵襲的脳イメージングを強化学習、バイズ推定といった機械学習・計算論的手法と組み合わせることで、ヒトの社会行動において「どのような脳領域がどのような計算処理を担っているのか」を明らかにした<sup>1-3)</sup>。

### 計算論的脳イメージング

近年、認知神経科学の分野では、計算論的アプローチと機能的脳イメージングを組み合わせることで、「ヒトの意思決定メカニズム」の理解が進んでいる。この手法は「計算論的脳イメージング」と呼ばれ、「ヒトの行動パターンを強化学習・バイズ学習などでモデル化し、そのモデルに適合する振る舞いをする脳領域を探す」ことで、意思決定の計算論的・神経科学的基盤の解明を目指している。本稿では、計算論的脳イメージングを「社会的状況におけるヒトの意思決定」に適用した研究の例として、私自身の研究を一つ紹介したい<sup>1)</sup>。

### 他者行動の予測を支える神経機構<sup>1)</sup>

我々はどうのように他人の「ところ／行動」を予測するのか？ ヒトの社会行動についての最も根本的な問いの一つである。1980年代から活発な議論が行われており、「他人のところのプロセスをあたかも自分のプロセスのように再現し、“自分だったらこう考える”というシミュレーションによって他人の行動を予測する」というシミュレーション説が有力視されてきた。一方、「シミュレーションは行わず、他人が何にどう反応するかのパターンを学習し、他人の行動を予測する」という理論説も根強い支持を集めており、「どちらが正しいのか？」は長い間謎に包まれていた。この研究では、心理実験と機能的脳イメージング実験のデータを機械学習アルゴリズムの一種である強化学習

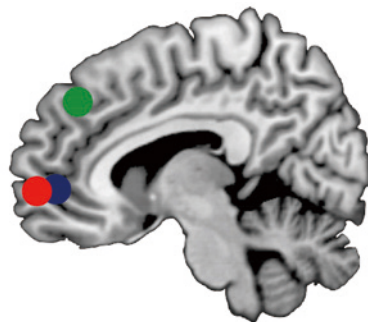


図1. 「シミュレーション説」的な計算処理 (赤), 「理論説」的な計算処理 (緑), 自分自身の意思決定 (青) を担う脳領域。

に基づいて解析することで、以下のことを明らかにした: (1) 被験者は「シミュレーション」と「相手の行動パターンの学習 (理論説)」の両方を組み合わせて他人の行動を予測していた, (2) 「シミュレーション説」的な計算処理は前頭前野腹内側部で (図1・赤を参照), 「理論説」的な計算処理は前頭前野背側部で行われていた (図1・緑), (3) 「シミュレーション説」的な処理を担う前頭前野腹内側部は被験者自身が意思決定を行う際にも同様に活動した (図1・青)。以上の結果は「ヒトはシミュレーション説的な計算処理と理論説的な計算処理を組み合わせると他者の行動を予測しており、それぞれの計算処理は前頭前野の異なる領域で担われている」ことを示唆している。

### 文 献

- 1) Suzuki, S., Harasawa, N., Ueno, K., et al. (2012) Learning to simulate other's decisions. *Neuron*, **74**, 1125-1137.
- 2) Suzuki, S., Adachi, R., Dunne, S., et al. (2015) Neural mechanisms underlying human consensus decision-making. *Neuron*, **86**, 591-602.
- 3) Suzuki, S., Jensen, L.S., Bossaerts, P., et al. (2016) Behavioral contagion during learning about another agent's risk-preferences acts on the neural representation of decision risk. *PNAS*, **113**, 3755-3760.



## シス配列パターンに依存した転写因子 GATA1 の DNA 結合親和性修飾機構

長谷川 敦 史

東北大学大学院医学系研究科 分子血液学分野

### 研究概要

GATA1 は赤血球および巨核球の分化に関わるマスター転写因子であり、遺伝子発現制御領域上の GATA 結合配列 (A/T GATA A/G) に結合することで転写制御活性を発揮する。哺乳類ゲノム中には単純な一つの GATA 結合配列だけでなく、近接した複数のシス配列の組み合わせが多く認められる。このようなシス配列のパターンに依存した、GATA1 の結合様式、また DNA 結合能を有する二つの重鉛フィンガーの使い分けについては明らかでなく、GATA1 の機能解明のうえで解決すべき点であった。

本研究では第一に、シス配列のパターンに依存した GATA1 の DNA 結合様式を明らかにするために、GATA1 精製タンパク質を用いた定量的結合速度論解析を行なった。その結果、単一 GATA 結合配列 (Single-GATA) へのカルボキシ末端側重鉛フィンガー (CF) による一価結合の形成、回文状の連続 GATA 結合配列 (Pal-GATA) への CF とアミノ末端側重鉛フィンガー (NF) による二価結合の形成、そして同一方向の連続 GATA 結合配列 (Tandem-GATA) へのホモダイマー化 GATA1 による二価結合の形成を見出した。特に NF による Pal-GATA への結合修飾は、GATA1 低発現時における転写活性の早期誘導に関わることがわかった。

種々の遺伝性血液疾患患者において、NF 内部の DNA 結合部位におけるアミノ酸置換変異が複数報告されている。そのため NF が特異的に関与する Pal-GATA への二価結合の破綻が、病態形成に関わる標的遺伝子の発現異常につながるものが想定される。そこで、患者家系に由来する GATA1<sup>R216Q</sup> 変異体をトランズジェンとして GATA1 ノックダウンマウスに発現さ

せた相補的レスキューマウスを樹立し、同変異が血球分化に与える影響を個体レベルで解析した。レスキューマウスは重度の貧血を呈し、胎生致死となった。特に胎仔肝臓での未熟な赤血球系前駆細胞の蓄積が認められ、赤血球分化が強く障害されていることがわかった。胎仔肝臓を用いたクロマチン免疫沈降解析から、赤血球分化に関連する複数の遺伝子座において、Single-GATA 領域と比較して、Pal-GATA 領域での GATA1 結合能の低下が認められた。

さらに、GATA1<sup>R216Q</sup> 変異体を安定的に発現するマウス赤白血病細胞株を用いた網羅的クロマチンプルダウン解析から、GATA1<sup>R216Q</sup> 変異により結合能低下を来す領域における、Pal-GATA の濃縮を認めた。これにより、試験管内で見出した NF による DNA 結合修飾が、全ゲノム規模で広く再現されることがわかった。

本研究成果は、シス配列ごとに特有の結合様式変化が、従来から知られていた GATA1 の発現量に依存した転写制御活性に大きな相乗効果を与えることを示唆するものである。血球分化および病態形成の分子機序解明に貢献できるものと期待される。

### 謝 辞

本研究は東北大学大学院医学系研究科分子血液学分野・清水律子教授ならびに医化学分野・山本雅之教授のご指導のもとで行いました。両教授、研究室構成員の皆様に厚く御礼申し上げます。

### 文 献

- Hasegawa, A., Kaneko, H., Ishihara, D., et al. (2016) GATA1 Binding Kinetics on Conformation-Specific Binding Sites Elicit Differential Transcriptional Regulation. *Mol. Cell. Biol.*, **36**, 2151-2167.



## 1. がん治療における経済的負担が治療の中止・変更に与える影響 —全国遺族調査 (J-HOPE2016 研究)

## 2. 死別後の経済状況と遺族の複雑性悲嘆・うつとの関連 —全国遺族調査 (J-HOPE2016 研究)

青山 真帆<sup>1)</sup>, 五十嵐尚子<sup>1)</sup>, 森田 達也<sup>2)</sup>, 志真 泰夫<sup>3)</sup>, 宮下 光令<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東北大学大学院医学系研究科 緩和ケア看護学分野, <sup>2)</sup>聖隷三方原病院, <sup>3)</sup>筑波メディカルセンター病院

標記の 2 演題の受賞にあたり, それぞれの演題の要旨について述べる. 両研究は, 日本ホスピス緩和ケア協会会員のホスピス・緩和ケア病棟を対象に実施した J-HOPE2016 研究の付帯研究として行われた.

### 1. がん治療における経済的負担が治療の中止・変更に与える影響

【目的】 米国中心に経済的負担とがん治療の意思決定との関連が明らかになっているが, わが国での事態は明らかではないため, 本研究で明らかにすることを目的とした.

【方法】 全国の緩和ケア病棟 75 施設のがん患者遺族 851 名に自記式質問紙調査を実施した. 人口統計学的要因の他, 主要評価項目として, 経済的理由で医師からすすめられたがん治療, または本来受けなかったがん治療の中止・変更の有無について尋ね, 記述統計量の算出および, 主要評価項目の関連要因について解析した.

【結果】 有効回答数は 510 (60%) だった. 経済的理由で医師からすすめられたがん治療を中止・変更した割合は, 全くなし (85%), あまりなかった (4%), 時々あった (4%), よくあった (1%), わからない (6%) で, その内容は多い順に, 点滴化学療法 (40%), 内服化学療法 (27%) などで, 関連要因は, 居住地域の人口 ( $p=0.02$ ), 治療中の経済的暮らし向き ( $p=0.02$ ) などだった. 本来受けなかったがん治療を中止・変更した割合は, 全くなし (86%), あまりなかった (2%), 時々あった (3%), よくあった (1%), わからない (8%) で, 内容は多い順に保険診療外の補完代替療法 (37%), 先進医療 (26%) などで, 関連要因は, がん治療を受けていた期間 ( $p=0.0003$ ), 治療中の暮らし向き ( $p=0.002$ ) などだった.

【考察】 わが国でも, 低い割合ではあるものの, 経済的理由でがん治療の中止・変更をする患者がいるこ

とが明らかになった. 治療の意思決定場面では経済的な側面への配慮や相談も重要であると考えられる.

### 2. 死別後の経済状況と遺族の複雑性悲嘆・うつとの関連

【目的】 死別後の経済状況は遺族の悲嘆やうつに影響を与える可能性があるが, 実態は明らかではないため, 本研究で明らかにすることを目的とした.

【方法】 全国の緩和ケア病棟 71 施設のがん患者遺族 787 名に自記式質問紙調査を実施した. 主要評価項目は, 現在の経済的暮らし向き, 死別後の暮らし向きの変化, 副次的評価項目は, 悲嘆の程度 (Brief Grief Questionnaire: BGQ), うつの程度 (Patient Health Questionnaire 9: PHQ-9) とし, その他人口統計学的要因を調査した. 記述統計量の算出, 主要評価項目の関連要因の探索・複雑性悲嘆やうつとの関連について解析した.

【結果】 有効回答数は 491 (62%) だった. 現在の経済的暮らし向きは, ゆとりあり心配なし~あまりゆとりないが心配なし (78%), ゆとりなく多少心配~家計苦しく非常に心配 (19%) で, 関連要因は, 世帯年収 ( $p<.0001$ ), 介護による退職・休職 ( $p=0.01$ ) などだった. 死別後の暮らし向きの変化についてはゆとりが増えた (7%), 減った (26%), 変わらない (63%) であり, 関連要因は, 患者性別 ( $p<.0001$ ), 遺族年齢 ( $p=0.001$ ), 続柄 ( $p<.0001$ ), 世帯年収 ( $p<.0001$ ) などだった. 全体で複雑性悲嘆の有病率は 9%, うつは 22% と推定され, 現在の暮らし向きにゆとりがある, 死別後の暮らし向きに変化がない方が複雑性悲嘆やうつの有病率がともに有意に低かった ( $p<0.05$ ).

【考察】 死別後に経済的なゆとりが減る遺族が 2 割を超え, 死別後の暮らし向きが遺族の複雑性悲嘆やうつと関連することが明らかになった. 遺族への経済的・社会的サポートの必要性が示唆された.



## 血管恒常性維持と健康長寿における Vasohibin-1 の 2 面性

佐藤 靖史

東北大学加齢医学研究所 腫瘍循環研究分野

血管新生は促進因子と抑制因子の局所バランスによって制御されている。筆者らは血管内皮細胞が産生して血管新生を抑制する Vasohibin-1 (VASH1) と、そのホモログで、VASH1 とは拮抗的に血管新生を促進する Vasohibin-2 (VASH2) を単離・同定した。VASH 遺伝子は種を超えて良く保存されており、血管のない下等生物では単一の VASH 祖先遺伝子として存在するが、進化の過程で血管を持つ脊椎動物から VASH1 遺伝子と VASH2 遺伝子に別れたことが分かった。つまり VASH は、もともと血管とは関係のない分子として与えられたが、脊椎動物から血管系にも使われるようになったのである。

VASH1 は、VEGF など血管新生促進因子によって血管内皮細胞に誘導される血管新生抑制因子である。また、血管内皮細胞は血流や血圧といった物理的刺激や血中のさまざまな物質に晒されているが、細胞ストレスに暴露された血管内皮細胞でも VASH1 の産生が促進され、SOD2 や SIRT1 を介して血管内皮細胞の早期細胞老化を防いでおり、VASH1 は血管新生を制御するばかりか、血管をストレスから守り、血管系の恒常性を維持する機能を担う。その際、血管新生に際する誘導は転写レベルでのものであるのに対し、細胞ストレスに暴露された際の VASH1 の産生促進は、mRNA の上昇を伴わず、RNA 結合蛋白 HuR に依存した転写後反応である。

“人は血管と共に老いる”と言われるが、老化に伴う血管障害の基盤をなすのが血管内皮細胞障害である。そこで、血管内皮細胞の複製老化が VASH1 産生に影響するか否かを検証したところ、複製老化に伴って VASH1 の産生は有意に減少すること、さらにその機序は血管内皮細胞の複製老化に伴って上昇する miR-22 による転写後反応であることが判明し、このような複製老化に伴う VASH1 の減少が老化に伴う血管障害の一因となると考えられた。

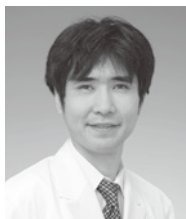
ではなぜ VASH1 は老化に伴い減少するように運命

付けられてたのであろうか？ その理由を知るために Vash1 欠損マウスの寿命を調べたところ、血管を保護する Vash1 が欠損すれば当然短命になると考えたが、予想に反して健康長寿を示した。インスリンシグナル低下と長寿との関連性は種を超えて認められるが、インスリンシグナル低下は糖尿病を来すため、「インスリン・パラドックス」と言われる。興味深いことに Vash1 欠損マウスではインスリン分泌は保たれるものの、特に脂肪組織でのインスリン受容体、IRS-1、IRS-2 の発現が低下し、糖尿病には至らないような軽度のインスリン抵抗性状態を示すことが明らかとなった。VASH1 の定常状態での発現を臓器毎に比較したところ、インスリン標的臓器のうち骨格筋と肝臓での定常状態の VASH1 発現は極めて低いのに対し、脂肪組織は VASH1 比較的多く発現する臓器であり、Vash1 遺伝子の欠損が脂肪組織でのインスリン受容体、IRS-1、IRS-2 の発現低下と、それに伴う軽度のインスリン抵抗性状態に結びついたと考えられる。

以上まとめると、血管内皮細胞に付与された VASH1 は血管新生を制御すると共に、血管をストレスから守り、血管系の恒常性を維持する機能を担っている。VASH1 の産生は老化に伴い減少し、そのことは老化に伴う血管障害の一因となる。また、VASH1 の減少は糖尿病には至らないような軽度のインスリン抵抗性を引き起こす。この軽度のインスリン抵抗性は、加齢に伴うインスリン感受性低下の一因となり得るが、糖尿病には直結せず、却って健康長寿を促す可能性がある。

### 文 献

- Sato, Y. (2018) Double-face of vasohibin-1 for the maintenance of vascular homeostasis and healthy longevity. *J. Atheroscler. Thromb.* **25**, 461-466.



## 肺動脈バルーン形成術は慢性血栓塞栓性肺高血圧症の 長期生命予後を改善する

### Balloon Pulmonary Angioplasty Ameliorates Long-term Survival of Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

建部 俊介<sup>1)</sup>, 杉村宏一郎<sup>1)</sup>, 青木 竜男<sup>1)</sup>, 山本 沙織<sup>3)</sup>, 矢尾板信裕<sup>1)</sup>,  
佐藤 遥<sup>4)</sup>, 神津 克也<sup>2)</sup>, 佐藤 公雄<sup>3)</sup>, 下川 宏明<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 東北大学病院 循環器内科, <sup>2)</sup> 東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野

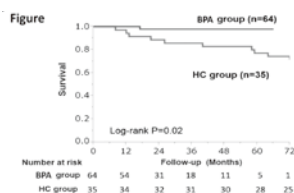
<sup>3)</sup> 東北大学高度教養教育・学生支援機構 臨床医学開発室, <sup>4)</sup> 東北大学大学院医学系研究科 臨床生理検査学分野

#### 背 景

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) は, 肺動脈の慢性化した器質性血栓閉塞に特徴づけられ, 外科的インターベンションなしでは高い死亡率となる. 肺動脈血栓内膜摘除術 (PEA) は CTEPH に対する確立された外科治療法である. しかし CTEPH 患者の約半数は手術適応外と判断される. また PEA 施行後, 25% の患者では肺高血圧症が残存する. 近年, 我々は PEA 適応外とされた CTEPH 患者に対するバルーン肺動脈形成術 (Balloon pulmonary angioplasty: BPA) の血行動態や運動耐容能に関する有効性を報告した<sup>1)</sup>. 本研究の目的は, PEA 適応外 CTEPH 患者に対する BPA の長期予後改善効果を検証するものである.

#### 方法と結果

1995 年 1 月から 2014 年 12 月の間, 99 名の PEA 適応外 CTEPH 患者 (以下 CTEPH 患者) が当科へ入院した. 当科では 2009 年 8 月から BPA を first-line therapy として導入した. 2009 年 8 月以降に CTEPH と診断した患者を BPA 治療群 (N=64, 平均年齢 64 歳, 男/女 = 15/49), それ以前の患者を Historical control 群 (HC 群) (N=35; 平均年齢 62 歳, 男/女 = 5/30) に分類し, 患者背景, 血行動態および長期生命予後について比較した. 酸素・利尿薬等の支持療法や肺血管拡張薬療法は両群ともにルーチンに施行された. 両群間で, 年齢, 性別比, WHO 機能分類, BNP 値などのベースライン値に有意差を認めなかった. 血行動態に関し, BPA 群は HC 群と比較して有意に肺動脈楔入圧が高く, 肺血管抵抗が低値であった. 右房圧や平均肺動脈圧に差は無かった. BPA 群では, 解析時までに 51 名の患者で BPA が施行された [平均施行回数 4.6



BPA 群は HC 群に比し有意に長期予後が良好であった.

回/人 (範囲 1-10)]. BPA 施行後, 平均肺動脈圧, 右房圧, 心係数, 肺血管抵抗はいずれも著しく改善した. BPA 治療は同様に, WHO 機能分類および 6 分間歩行距離も改善した. フォローアップ観察期間の中央値は, HC 群 53 ヶ月 (四分位 26-80), BPA 群 23 ヶ月 (四分位 13-39) であった. この観察期間内に, HC 群 12 名, BPA 群 1 名が死亡した. Kaplan-Meier 解析では, BPA 群は HC 群と比較して有意に長期予後が良好であった (log-rank  $P=0.02$ ) (Figure). BPA 群の 3 年および 5 年生存率は共に 98% であったのに対し, HC 群は 86%, 77% であった. 単変量 Cox ハザード解析にて死亡と有意に関連した因子には, WHO 機能分類  $\geq$  III, 慢性腎臓病  $\geq$  stage 3, 右房圧上昇, HC 群があった. 多変量 Cox ハザード解析では, 年齢と HC 群が死亡の独立した危険因子として同定された.

#### 結 語

これらの結果から, BPA 治療は PEA 適応外の CTEPH 患者の長期生命予後を改善することが示唆された.

#### 文 献

- 1) Sugimura, K., Shimokawa, H., et al. (2012) Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. J.*, **76**, 485-488.



— ヨーロッパ心臓病学会 Young Investigator Award —



## Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor promotes development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension — A possible novel therapeutic target —

佐藤 大樹

東北大学大学院医学系研究科 循環器内科分野

### (1) CTEPH 患者における TAFI の発現

TAFI は、肝臓で産生され全身を循環する蛋白質であり、線溶系を阻害することが報告されていたが、肺血管での役割に関しては未解明であった。本研究では CTEPH 患者検体の網羅的解析により、CTEPH 患者の血漿における TAFI の有意な活性化 (TAFIa) を突き止めた。また、CTEPH 患者の肺切片の染色により血栓内に TAFI の著明な発現を確認した。

### (2) TAFIa による肺高血圧と血栓形成の促進

本研究では TAFI 欠損マウスに加えて、独自に TAFI 全身過剰発現マウス、肝臓特異的過剰発現マウスを開発し、多面的な動物実験を行い、活性型 TAFI が肺高血圧と肺動脈内血栓形成において重要な役割を担うことを明らかにした。

本研究ではマウスに低酸素刺激を行うと、血漿中 TAFI が Thrombomodulin を介して、肺動脈特異的に活性化し血栓形成を促進することを明らかにした。特に TAFI 過剰発現マウスから得られる血栓は、線溶能の中心である plasmin に対して難溶性の血栓であり、肺動脈 CT では血栓によると思われる肺動脈の途絶像がみられた (図 1)。また、TAFI 過剰発現マウスにおいては、肺動脈透過性の亢進がみられ、炎症反応が起り、肺高血圧に至っていることを突き止めた。

また *in silico* screening により活性型 TAFI 阻害薬の探索を行い、同薬が低酸素刺激マウスにおいて低酸素誘発性肺高血圧、肺動脈内血栓形成を改善させることを明らかにした。

### (3) 研究の企画・発展性

TAFI は末梢血で測定が可能であるため、簡便な方法で肺高血圧症発症早期の診断や発症予測が可能となる。つまり TAFI は世界初の肺血栓塞栓症のバイオマーカーとなる可能性がある。また、現在 CTEPH 患者に対しては warfarin を中心とした抗凝固療法が行われているが、出血のリスクが問題となっている。実臨床で使用可能な活性型 TAFI 阻害薬が開発されれば線溶能の改善という出血のリスクの少ない新規の抗血栓療法が期待できる。

### (4) CTEPH の病因における TAFI の役割

TAFI は肺動脈透過性の亢進を機序として肺高血圧の発症に関与し、また線溶系を阻害することで CTEPH に特徴的な器質化血栓の形成に寄与する蛋白質と考えられた。本研究は、未解明である CTEPH の病因に迫る世界初の研究であり、活性型 TAFI は臨床応用に発展し、新たな診断・治療に繋がる可能性が高い新規の標的である。

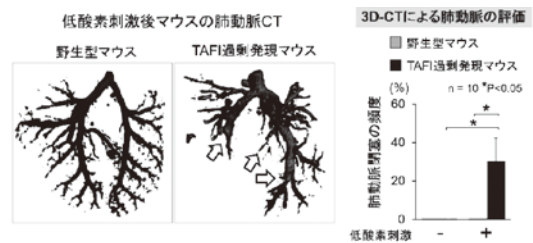


図 1. 低酸素刺激後 TAFI 過剰発現マウスの肺循環障害



# ATTENUATION OF SKELETAL MUSCLE VOLUME AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY PREDICTS POOR PROGNOSIS OF PANCREATIC CANCER

志 村 充 広

東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野

## 背 景

近年、膵癌における術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC) の有用性が報告されてきている。骨格筋量の低下、いわゆるサルコペニアはさまざまな悪性疾患における予後因子であると報告されているが、膵癌において NAC 後 (術前) の骨格筋量の低下と予後との関連は不明である。本研究は、膵癌 NAC 後の骨格筋量低下と予後との関連を検討することを目的とした。

## 対象と方法

2007 年から 2014 年に NAC 後切除した膵癌 104 例のうち NAC 前後の CT 画像が解析可能な連続 81 例を対象とし後方視的に検討した (男性 42 例, 女性 39 例)。第 3 腰椎レベルの全骨格筋面積を身長<sup>2</sup>で除した Skeletal muscle mass index (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, SMI) を *in silico* で計測し、性別毎 SMI 25% 下位を low SMI 群, 75% 上位を high SMI 群とし、NAC 後の SMI と予後との関係を検討した<sup>1)</sup>。膵癌における臨床病理学的予後因子に関して Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

## 結 果

NAC のレジメンは、Gemcitabine (GEM) が 19 例, GEM +S-1 療法が 69 例であった。NAC 期間中央値は 70 日であった。Low SMI 群は high SMI 群に比べて有意に高齢であり (68.4±8.3 vs. 64.7±8.1, *p*=0.040), BMI が低く (19.5±2.4 vs. 23.1±4.0, *p*<0.001), 膵液瘦が少なかった (0% vs. 16.7%, *p*=0.046)。その他の因子に両群間で有意差を認めなかった。Overall survival (OS) と Recurrence free survival (RFS) に関して Kaplan-Meier 法で検討すると、NAC 後 low SMI 群は high SMI 群に比べて有意に予後不良であり (MST; low SMI 15.9 months, high SMI 30.8 months: *p*=0.003), low SMI 群は再発しやすい傾向にあった (MST; low SMI 9.1 months, high SMI 14.9 months: *p*=0.056)。術後 1, 2, 3, 4 年後生存に対する SMI の cut-off 値を receiver operating characteristic curve (ROC) 解析で求めると、男性で 52.5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性で

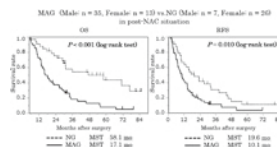


図 1.

Univariate and multivariate analysis of factors contributing to OS by Cox regression hazard model

Factors	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Gender (male/female)	1.14(0.71-1.85)	0.510		
Age > 70	1.17(0.69-1.97)	0.569		
Muscle Attenuation	2.8(1.21-6.50)	<0.001	3.0(1.59-5.94)	<0.001
ALB < 3.5	0.93(0.61-1.43)	0.805		
CEP > 1.0	1.04(0.70-1.55)	0.815		
NAC regimen (GEM vs GEM + S1)	1.3(0.59-2.94)	0.560		
NAC surgery (GEM), y	1.14(0.69-1.90)	0.591		
Main liver metastasis	1.74(0.96-3.17)	0.067	1.49(0.74-3.02)	0.261
Portal vein invasion	2.6(1.09-6.60)	0.032	2.1(1.04-4.26)	0.037
Postoperative serpingiformity (P) classification (P0)	0.91(0.48-1.72)	0.794		
Residual tumor (R0)	1.77(0.87-3.25)	0.112		
T factor (T0a, T0b, T0c)	0.61(0.17-2.18)	0.451	1.35(0.38-4.93)	0.609
N factor (N0, N1)	1.26(0.72-2.19)	0.457		
M factor (M0, M1)	2.7(1.14-6.39)	0.023	2.84(1.24-6.17)	0.013
New developing oligometastases after surgery	1.67(0.12-23.2)	0.511		
New distant node tumor marker after surgery	0.02(0.17-0.48)	0.012	1.88(1.07-3.30)	0.028

図 2.

34.8 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> が算出された。Cut-off 値以下を Muscle Attenuation Group (MAG), それ以外を Normal Group (NG) と定義し、Kaplan-Meier 法で検証すると、MAG は NG に比べて OS も RFS も有意に不良であった (OS: MST; MAG 17.1 months, NG 58.1 months: *p*<0.001, RFS: MST; MAG 10.1 months, NG 19.6 months: *p*=0.010) (図 1)。Cox 比例ハザードモデルでは、多変量解析で Muscle Attenuation [hazard ratio (HR): 3.00, 95% confidence interval (CI): 1.59-5.94, *p*<0.001], 門脈合併切除 [HR: 2.10, 95%CI: 1.04-4.30, *p*=0.037], 遠隔転移 [HR: 2.58, 95%CI: 1.24-5.17, *p*=0.012], 切除後腫瘍マーカー非正常化 [HR: 1.88, 95%CI: 1.07-3.30, *p*=0.028] が独立した予後因子として抽出された (図 2)。

## 結 語

NAC 後の骨格筋量低下は膵癌の予後不良因子であることが示唆される。

- 1) 志村充広, 水間正道, 元井冬彦ほか (2017) 膵癌術前治療における骨格筋量の変化と予後。肝・胆・膵, 75, 93-99.



## 糖尿病治療薬メトホルミンの新規抗炎症・ 抗動脈硬化機構の解明

坂 田 菜 摘

東北大学加齢医学研究所 加齢制御部門基礎加齢研究分野  
東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻博士課程 (MD-MC-PhD コース)

メトホルミンは二型糖尿病治療薬として広く使用されている薬剤である。近年の大規模臨床研究において、メトホルミンは血糖降下作用だけでなく心血管イベントやがんの発生の抑制作用を示すことが示されており<sup>1)</sup> 注目を集めている。培養細胞やマウスを用いた実験においてメトホルミンが抗炎症作用を有することが明らかにされているが<sup>2,3)</sup>、作用メカニズムや標的分子については未知の部分が多い。動脈硬化を初めとする心血管障害の進展には炎症反応が大きな役割を果たすことが知られており、メトホルミンの抗炎症作用メカニズムの解明は重要な課題である。本研究はメトホルミンの新規結合タンパク質を同定し抗炎症作用メカニズムの解明を目指した。

ビオチン化メトホルミンを作製し、ラット肝臓抽出液よりプルダウンアッセイを行い、メトホルミン特異的に結合するタンパク質として HMGB1 (High mobility group box 1) を同定した。HMGB1 は核内において様々な役割を担っているが、組織障害による細胞の壊死や炎症反応に伴って細胞外へと放出される。細胞外 HMGB1 はサイトカイン様活性を持ち、マクロファージなど炎症性細胞を活性化し、炎症反応を増悪する。メトホルミンは、HMGB1 の C 端領域である acidic-tail (AT) に結合した。リコンビナント HMGB1 とその変異体である AT 欠損型 HMGB1 (HMGB1 $\Delta$ AT) は、マクロファージ由来培養細胞株 RAW264.7 とマウス腹腔マクロファージにおいて p38 のリン酸化を誘導した。メトホルミンは HMGB1 による p38 のリン酸化を強く抑制したが、HMGB1 $\Delta$ AT には作用を示さなかった。また、マウス腹腔への HMGB1 もしくは HMGB1 $\Delta$ AT の投与は炎症マーカーである血清 TNF $\alpha$  を上昇させるが、この反応においてもメトホルミンは HMGB1 による反応のみを抑制した。さらに、アセトアミノフェン投与における肝障害モデルマウスにおいて、メトホルミンと HMGB1 中和抗体は共に肝障害を抑制したが、両者の間に相加相

乗作用は見られなかった。以上のことから、メトホルミンが HMGB1 の AT に結合し、そのサイトカイン様活性を抑制すること、マウス体内においてもメトホルミンが HMGB1 に作用することで炎症反応を抑制したことが示された。本研究は、メトホルミンの抗炎症作用における新規標的分子の報告であると同時に、メトホルミンの細胞外における標的分子の初の報告である<sup>4)</sup>。

HMGB1 は動脈硬化巣の形成に関与することが報告されており<sup>5)</sup>、これは HMGB1 による炎症性細胞の活性化を介するものと考えられる。本研究の結果は、メトホルミンの心血管障害予防作用が、HMGB1 活性の抑制によるものであることを示唆している。この機構の更なる解明は、メトホルミンの更なる臨床応用の可能性と、HMGB1 抑制による動脈硬化へのアプローチの可能性を開くものである。

- 1) UKProspective Diabetes Study Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, **352**, 854-865.
- 2) Hyun, B., Shin, S., Lee, A., et al. (2013) Metformin down-regulates TNF $\alpha$  secretion via suppression of scavenger receptors in macrophages. *Immune. Netw.*, **13**, 123-132.
- 3) Kim, D., Lee, J.E., Jung, et al. (2013) Metformin decreases high-fat diet induced renal injury by regulating the expression of adipokines and the renal AMP-activated protein kinase/acetyl-CoA carboxylase pathway in mice. *Int. J. Mol. Med.*, **32**, 1293-1302.
- 4) Horiuchi, T.\*, Sakata, N.\*, Narumi, Y., et al. (2017) Metformin directly binds the alarmin HMGB1 and inhibits its proinflammatory activity. *J. Biol. Chem.*, **292** (20), 8436-8446 (\* : equal contribution).
- 5) Kanellakis, P., Agrotis, A., Kyaw, T.S., et al. (2011) High-mobility group box protein 1 neutralization reduces development of diet-induced atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **31** (2), 313-319.

— 公益財団法人 長陵医学振興会 医学研究助成金 (医学研究 B) —



## アレルギー性肺炎疾患における2型自然リンパ球の活性化制御機構

奥山 祐子

東北大学大学院医学系研究科 病理病態学講座免疫学分野

## 研究背景

自然リンパ球 (ILC) は、新たに発見されたリンパ球系細胞集団で、各組織に常在し感染、炎症時に迅速に大量のサイトカインを産生し、炎症反応、生体恒常性維持、生体防御に重要な役割を担う。我々は、TNF受容体型 T 細胞補助刺激分子として T 細胞の活性化を促進する GTR (Glucocorticoid induced TNF-receptor) が、マウス肺組織の2型自然リンパ球 (ILC2) に高発現することを発見した。さらに、*Gitr* 欠損マウスではシステインプロテアーゼであるパパインの経鼻投与により誘導されるアレルギー性肺炎の発症が、顕著に減弱することを見出した。このことから、GTR シグナルが ILC2 の活性化・機能を制御し肺炎病態に関与する可能性が示唆された。

## 研究目的

本研究は、アレルギー性肺炎疾患における ILC2 の GTR シグナルによる機能制御機構の解明を目的とするものである。GTR シグナルを標的としたアレルギー性肺炎疾患の新規治療法開発につながる基礎知見の確立を目指す。

## 研究結果

## 1. アレルギー性肺炎モデルにおける ILC2 活性化の GTR による機能制御機構

GTR は T 細胞等にも発現が認められることから、T 細胞、B 細胞を欠損した *Rag2* 欠損マウスと *Rag2* 欠損/*Gitr* 欠損マウスを用い、組換え IL-33 気管内投与により誘発される肺炎病態について解析を行った。その結果、*Rag2* 欠損/*Gitr* 欠損マウスにおいて、IL-33 投与後の肺組織中の好酸球、ILC2 の細胞数と、肺胞洗浄液中の好酸球数、IL-5、IL-13 サイトカイン産生量が、いずれも *Rag2* 欠損マウスと比較して顕著に減少し、肺炎病態の減弱が認められた (図 1)。このことから、T 細胞ではなく ILC2 に発現する GTR が肺炎の増悪に寄与することが示唆された。

## 2. GTR シグナル伝達系による ILC2 のサイトカイン産生制御

これまでに、*in vitro* ILC2 において IL-33 刺激依存

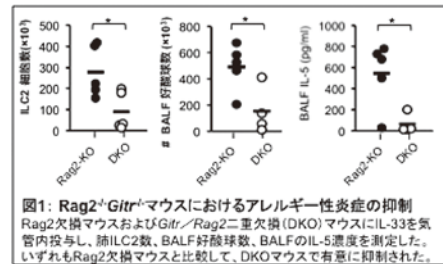


図1: *Rag2*<sup>-/-</sup>*Gitr*<sup>-/-</sup>マウスにおけるアレルギー性炎症の抑制  
*Rag2*欠損マウスおよび*Gitr*/*Rag2*二重欠損 (DKO) マウスにIL-33を気管内投与し、肺ILC2数、BALF好酸球数、BALFのIL-5濃度を測定した。いずれも*Rag2*欠損マウスと比較して、DKOマウスで有意に抑制された。

的な IL-5、IL-13 の産生が、抗 GTR アゴニスト抗体の共刺激により増強することがわかってきた。そこで、さらにサイトカイン産生、遺伝子発現変化について詳細な解析を行った。その結果、IL-33 刺激依存的な IL-9、IL-2 の発現が GTR 共刺激により増強することがわかった。また GTR 共刺激により亢進する IL-5、IL-13 の産生は抗 IL-9 中和抗体添加により顕著に抑制された。このことから、GTR シグナルは IL-33 シグナルと協調的に作用し IL-9 の産生を増強させ、IL-9 が ILC2 にオートクラインに作用することで IL-5、IL-13 の産生を促進しているということが明らかとなった。

## 3. GTR シグナルによる ILC2 の細胞増殖制御

GTR シグナルは細胞増殖、アポトーシス経路にも作用するため、ILC2 の細胞増殖、アポトーシスについて解析を行った。その結果、*Gitr* 欠損マウスにおいて、パパイン投与による肺炎発症時に認められる肺組織 ILC2 の細胞増殖が抑制され、アポトーシスの亢進が認められた。*In vitro* においても、IL-33 刺激依存的な細胞増殖とアポトーシス抑制が抗 GTR アゴニスト抗体共刺激により有意に増強した。

以上のことから、GTR は ILC2 のサイトカイン産生、細胞増殖を促進し、アレルギー性肺炎の発症を増悪させることが明らかとなった<sup>1)</sup>。

## 文 献

- 1) \*Nagashima, H., \*Okuyama, Y. (\*equal contribution), \*Fujita, T., et al. (2018) GTR cosignal in ILC2s controls allergic lung inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, in press.

— 東北大学薬学研究科研究科長賞（研究） —



## 妊娠高血圧腎症のモデルマウスの開発

高 橋 信 行

東北大学大学院薬学研究科 臨床薬学分野

東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

### はじめに

妊娠高血圧腎症（preeclampsia, PE）は、妊娠によって高血圧を認める疾患で、急速な悪化と、母児の死亡をもたらす危険がある。本邦は毎年約2万人の患者が発生する。しかし、その薬物療法は確立していない。PEは、将来の心血管合併症発症のリスク因子でもあり、その有効な治療の確立が求められている。PEの治療法研究が遅れている理由の一つに、ヒトPEの良い動物モデルが確立していないことがあげられる。本研究では、遺伝子のPEにおける役割の研究に役立つPEマウスモデルを確立した。

### 妊娠高血圧腎症の原因と治療の問題点

PEは、妊娠によって高血圧を認める疾患であるが、全身の血管内皮が腫脹して、血管内腔を狭小化する血管内皮障害 endotheliosis を呈する。PEの原因には不明な点が多い。胎盤虚血により、抗血管成長因子が、胎盤で過剰に発現し、抗血管成長因子と血管成長因子のバランスが崩れて、PEを発症すると考えられている。妊婦に投与可能な降圧薬は、血管内皮障害による血管内腔の狭小化を改善しない。そのため、母体降圧が胎盤・胎児への血流を減少させ、胎児の発育・生命に悪影響をもたらすことが少なくない。そこで、母児救命のために、妊娠中止・分娩を行うが、この治療は未熟児出産の原因となっている。そこで、降圧に加えて、妊娠の維持・胎児発育を改善する薬が必要である。

### マウス PE モデルの開発<sup>1)</sup> と今後の展望

妊娠中期に子宮に至る動静脈をナイロン糸とともに縫合糸でしばり、その後、ナイロン糸を取り除いて、子宮への血流を適度に減少させることにより（子宮灌流圧低下 Reduced Uterine Perfusion Pressure, RUPP）、ヒトの「妊娠高血圧腎症」及びそれに伴う胎児低体重、血管内皮障害を忠実に再現できる RUPP マウスモデルを作成することに成功した。このモデル動物を用いて、妊娠高血圧腎症の原因を明らかにし、その新たな予防・治療手段を開発することができると期待される。胎児の生存・発育には、子宮への血流が重要であり、子宮動静脈の血流改善を指標として、「妊娠高血圧腎症」における流産・早産、及び胎児発育不全を改善する新たな手段の開発に本モデルが寄与することが期待される。また、遺伝子改変マウスがすでに多数作成されていることから、このマウスモデルは遺伝子の役割を明らかにするのに有用で、今後の研究・治療開発の進展が期待される。

### 文 献

- 1) Fushima, T., Sekimoto, A., Minato, T., et al. (2016) Novel Reduced Uterine Perfusion Pressure (RUPP) Model of Preeclampsia in Mice. *PLoS One*, **11**(5), e0155426.
- 2) Fushima, T., Sekimoto, A., Oe, Y., et al. (2017) Nicotinamide ameliorates a preeclampsia-like condition in mice with reduced uterine perfusion pressure. *Am. J. Physiol.*, **312**, F366-F372.



## Long non-coding RNA MIR4300HG polymorphisms involves postoperative nausea and vomiting in Japanese population : genome-wide association study

紺野 大輔

東北大学大学院医学系研究科 外科病態講座 麻酔科学・周術期医学分野

### はじめに

先天的な遺伝子変異は術後悪心嘔吐 (Post Operative Nausea and Vomiting : PONV) の発症と関与すると言われている (Exp Brain Res 2014). しかし遺伝子変異は人種間で大きな差異があるため, 欧米発の知見を日本人の手術患者に容易に当てはめられない. そこで, 一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphisms : SNPs) に着目し, ゲノム全体にわたって PONV 発症との関連を検討した.

### 方法と結果

20歳~85歳の待機手術患者 256名を対象とし, 術後の鎮痛方法により, 静脈内自己疼痛管理法を用いた Iv-PCA コホートと硬膜外麻酔を用いた EPI コホートの 2 群に分けた. 麻酔導入時 2 mL を採血しゲノム DNA を抽出保存し, PONV に危険因子となる患者の喫煙歴, 動揺病の既往, 手術時間, 笑気の使用と, 術後 24 時間の PONV の発症を記録した. またその際, 全血よりフェンタニル血中濃度を記録した.

まず PONV を発症した患者 12 名と発症しなかった患者 12 名のゲノム DNA を, 東北大学メディカルメカバンクが開発した DNA マイクロアレイ (ジャポニカアレイ®) を用いて, 日本人に特有な SNPs を含む 659,636 ヶ所の変異に関して遺伝子型を決定した. 次にスーパーコンピュータを用いて, 連鎖不平衡にある 24,330,529 ヶ所の SNPs の遺伝子型を補完した. すべての SNPs について Fisher の検定で PONV 発症と関連を検討し, P 値が  $10^{-4}$  以下であった 78SNPs を同定した. その中から Variant Annotation Integrator (UCSC Genome) を用いて機能を同定したところ, 現在までに機能が報告されている領域に存在するのは 12SNPs であり, それらは 4 つの遺伝子上に存在していた. ここで 12SNPs につき連鎖不均衡データから, 同一遺伝

子上の SNPs が同じ変異パターンである事が分かり, 4 遺伝子上の 4SNPs で, SNP の変異が PONV の関連があるかを検討した.

256 名のゲノム DNA を用いてリアルタイム PCR を用いて 4SNPs のタイピングを行い, 遺伝子型間, アリル間で PONV 発症との関連を  $\chi^2$  乗検定で検証した. MIR4300HG 遺伝子の rs11232965-SNP が PONV の発症と関連があることが明らかになった (カイ 2 乗検定, 3 遺伝子型間 :  $p=0.01$ ; 2 アリル間 :  $p=0.007$ ).

さらにこれらの遺伝子変異と臨床的因子を含めて PONV 発症に対する多変量解析を行うと, 女性, 動揺病の既往, MIR4300HG 長鎖非翻訳 RNA 遺伝子の SNP の T から C への変異が危険因子であることが分かった.

臨床的因子と遺伝的因子について多変量解析

説明変数	オッズ比	95%信頼区間	P値
女性	14.7	4.16 - 51.9	0.00003
非喫煙者	0.55	0.09 - 3.42	0.52
動揺病の既往	3.89	1.02 - 14.8	0.046
笑気の使用	0.78	0.24 - 2.55	0.26
手術時間 (分)	1.00	0.99 - 1.00	0.59
24h後フェンタニル濃度 (ng/mL)	1.64	0.31 - 8.83	0.57
rs1333114 PTPRD G > A	0.48	0.16 - 1.44	0.19
rs11232965 MIR4300HG T > C	0.16	0.05 - 0.51	0.002

### 考察と結語

近年, 長鎖非翻訳 RNA はその結合タンパクとともに多岐に渡り生体内で機能していることが明らかになりつつある. 本研究では MIR4300HG 遺伝子の SNPs が, 術式や術後鎮痛法によらずに PONV 発症と関連していた. この知見は長鎖非翻訳 RNA が PONV 発症の機序に普遍的に関与している可能性を示唆した.

— 第 46 回かなえ医薬振興財団研究助成金 —



## 筋萎縮性側索硬化症における FUS 変異による軸索機能異常の解明

鈴木 直 輝

東北大学病院 神経内科

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動ニューロン選択的に神経細胞死が起こる難病である。1 m 近い長い軸索は運動ニューロンの特徴であり、神経細胞死に先行する軸索形態・機能異常の修復は ALS 病態への早期治療介入という観点で重要である。

筆者は 2011 年から 3 年間、ハーバード大学幹細胞再生生物学分野の Eggan 研究室に留学し、運動ニューロンマーカーである HB9 レポーターヒト ES/iPS ラインを運動ニューロンに分化させ FACS で純化し、アストログリアと共培養させる病態モデルを用いた研究を行った。プロスタグランジン系の DP1 阻害剤がヒト運動ニューロンの生存を促進させることを示し、DP1 抑制の効果をマウスでも証明した (Sci Transl Med 2014)。また欧米で最も頻度の高い家族性 ALS の原因遺伝子である C9ORF72 の発現解析をレポーターマウスを用いて行い (Nat Neurosci 2013)、C9ORF72 欠損マウスにおける血球系の異常と骨髄移植による改善を報告した (Sci Transl Med 2016)。

さらに筆者は ALS モデル動物の解析を通じて前角細胞の病理学的な減少が起こる以前に軸索の異常が起こることを見出した (Nat Commun 2016)。軸索形態・機能異常が RNA の輸送や局所翻訳異常によるとの仮説を立て、RNA 結合蛋白であり家族性 ALS で高頻度に見られる FUS に注目した。運動ニューロンの特徴的な構造である長い軸索の機能維持における FUS 変異の影響を明らかにすることで ALS 新規治療標的を見出したいと考えた。

モデル動物を用いた病態・治療研究においては遺伝的背景が同一の系統を対照として多くの成果を挙げてきたが、動物とヒトとの種差が問題だった。ヒト iPS 細胞の樹立は神経変性疾患研究において大きなブレイクスルーとなった一方、ヒト細

胞・組織を用いた研究に付随する個体毎の遺伝的背景の違いによるノイズという問題が残った。慶應義塾大学・岡野研究室との共同研究によりゲノム編集技術を用いた相同組み換えにより FUS 変異患者由来 iPS 細胞の変異箇所のみを正常配列に戻したアイソジェニックラインを作成した。正常化した細胞と対比することで、疾患遺伝子変異による病態をノイズを抑えて効率的に検出できる。実際に申請者らは慶應義塾大学との共同研究で FUS 変異 iPS 細胞から誘導した運動ニューロンをエクソソレイで解析し、RNA 発現の異常を見出し、神経突起の伸長不全が起こることを報告している (Stem Cell Reports 2016)。

軸索の病態を細胞モデルで解析する上での問題点として軸索のみを回収するのが技術的に困難な点が挙げられる。私たちは Jiksak Bioengineering 社の新規マイクロ流体デバイスを活用し、軸索部分の高収量のサンプル回収に成功した。作成したアイソジェニックラインを活用することで運動ニューロンに特徴的な軸索における FUS の機能障害を網羅的に解析する。特に FUS が RNA 結合蛋白であるということから FUS 変異による RNA 輸送や局所翻訳の異常が軸索の機能異常を引き起こすという仮説の下、ALS の軸索病態の解明を目指すこととした。

軸索という ALS 研究において注目されつつ解析手法に乏しかった部位の病態に注目し、これまでにない治療標的を見出すことを目標として研究を行っていく。

\* ご指導いただいている青木正志教授および一緒に研究を続けている秋山徹也先生をはじめ、教室の先生方、共同研究先の先生方に深謝いたします。



## 心停止ドナー肝移植における冷保存後移植前 室温酸素化灌流の臓器保存効果

柿 崎 裕 太

東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野 (II)  
東北大学病院 移植再建内視鏡外科

### 目 的

肝移植適応症例の増加に伴い、世界的な臓器不足が深刻化している。この問題に対して心停止ドナーからの肝移植研究が行われており、実際に臨床応用されつつあるが、心拍動下ドナーに比し移植後に高率に合併症を来すことが知られている。近年、臓器保存液を臓器内に灌流することで、老廃物を除去し、酸素および代謝成分を供給可能にする灌流保存が注目されており、臓器の長時間保存や *viability* を向上させる可能性を有している。移植直前の酸素化灌流法は肺移植では有効との報告がされ始めている<sup>1)</sup> が、肝移植において室温灌流では有用な報告は未だない。そこで、我々は、ラット肝を用いた灌流実験を行い、冷保存後移植前室温酸素化灌流がグラフト *viability* を向上させること報告した<sup>2)</sup>。その結果を元に、本研究では、臨床応用に向けて大動物であるブタを用いて心停止ドナーからの肝移植実験を行い、冷保存後移植前室温酸素化灌流の効果を検討した。

### 方 法

雄性ブタを用い以下の3群に分け実験を行った。(1)心拍動群 (Heart-beating; HB群): 心拍動下に肝摘出、4時間冷保存した後、同所性肝移植する群。(2)心停止群 (Donation after cardiac death; DCD群): 心停止下に肝摘出、同所性肝移植する群。(3)移植前室温酸素化灌流群 (Subnormothermic *ex vivo* liver perfusion; SELP群): 心停止下に肝摘出、移植前に酸素化した室温の Krebs-Henseleit 液で肝グラフトを滴下灌流し、同所性肝移植する群。呼吸停止から死戦期を経る心停止ドナーモデルを採用し、温阻血時間は20分間と設定した。

### 結 果

HB群は全例が7日間以上生存し得た。一方で、

DCD群では、移植後早期グラフト機能不全のため全例が12時間以内に死亡した。SELP群では、5例中2例が7日間以上生存し、他の2例は5日目に犠牲死とした。1例はグラフト不全のため12時間以内に死亡した。SELP群ではDCD群と比べ、グラフト不全の頻度が減少し、術後7日目の生存率が有意差をもって改善した ( $P=0.0016$ )。

再灌流1時間後の組織標本では、DCD群で特に中心静脈領域において類洞内腔が狭小化し、類洞内皮細胞の破綻や肝実質細胞の膨化、空胞変性が顕著であったが、SELP群では空胞変性は多少認められるが、これらの変化が軽度で抑制されていた。類洞開存面積 (%) を算出し比較すると、DCD群 ( $5.82 \pm 2.18$ ) に比べ、HB群 ( $17.37 \pm 2.57$ ,  $P=0.0057$ ) および SELP群 ( $15.42 \pm 1.77$ ,  $P=0.0002$ ) であり、有意に高い開存率を示し、類洞内腔が保たれていた。

### 結 論

冷保存後移植前室温酸素化灌流は心停止下摘出肝グラフトの温阻血再灌流障害を軽減し、微小循環を改善させ、肝グラフトの機能を回復させた。本研究で採用した滴下灌流法は特殊な機器が不要で、どの施設でも実施可能であり、有用性が高いと言える。臨床における心停止ドナー肝移植において有効な方法となる可能性があると言える。

- 1) Cypel, M., Yeung, J.C., Liu, M., et al. (2011) Normothermic *ex vivo* lung perfusion in clinical lung transplantation. *N. Engl. J. Med.*, **364**, 1431-1440.
- 2) Kakizaki, Y., Miyagi, S., Shimizu, K., et al. (2018) The Effects of Short-Term Subnormothermic Perfusion after Cold Preservation on Liver Grafts from Donors after Cardiac Death: An *Ex Vivo* Rat Model. *Transplantation*, Epub ahead of print.





## 葛西手術の術式の標準化をめざして

### Technical Standardization of Kasai Portoenterostomy in Biliary Atresia

仁 尾 正 記

東北大学大学院医学系研究科 発生・発達医学講座 小児外科学分野

胆道閉鎖症（以下、本症）は、葛西手術の開発により治療成績の大幅な改善がみられている。一方で、葛西手術で治癒にいたらない症例は肝移植以外に救命の道はなく、種々のタイミングで肝移植が必要になる例が多いことも事実であり、いまだにもっとも重症な肝胆道疾患の一つである。世界でもっとも長い歴史を有する当科の葛西手術の術式改善の取り組みが *Journal of Pediatric Surgery* に掲載された<sup>1)</sup> ので紹介する。

本論文は、患者管理法が安定した 1972 年以降の症例の手術成績を後方視的に解析し、術式の標準化の可能性を検討したものである。本症患者 256 名を、年代および術式別に Group 1 (1972-81, Double Roux-en-Y,  $n=91$ ), Group 2 (1982-91, Suruga II 法,  $n=80$ ), Group 3 (1992-2000, Double-valve Roux-en-Y,  $n=46$ ), Group 4 (2001-14, Spur-valve Roux-en-Y,  $n=39$ ) に分類し、成績を比較した。肝門部結合織の切離については、Group 1 および 2 では肝被膜よりやや離れた狭く浅い切離が、Group 3 では肝被膜を超える広く深い切離が、Group 4 では肝被膜を温存しこれに接するレベルでの切離が、それぞれ行われた。結果として、Group 1 から 4 の黄疸消失率は、それぞれ 65.9%, 77.5%, 63.0%, および 87.2% ( $p=0.0242$ )、早期胆管炎合併率がそれぞれ 60.4%, 53.8%, 37.0% および 23.1% ( $p=0.000272$ )、再根治術実施の割合がそれぞれ、15.4%, 37.5%, 17.4% および 5.1% ( $p=0.000128$ )、5 年自己肝生存率がそれぞれ 58.2%, 63.9%, 51.1%, 73.7%, 10 年自己肝生存率がそれぞれ、53.8%, 60.1%, 44.1% および 73.7% (groups 3 vs 4,  $p=0.0246$ ) であった。以上より、肝被膜に接するレベルで結合織を切離する現行の術式は、黄疸消失率、胆管炎合併率、再根治術施行率、長期自己肝生存率のいずれの面から

も従来の術式に劣ることはなく、現時点での標準術式となりうるものと評価された。

安定した手術成績を得るためには術式の標準化が重要であるが、胆道閉鎖症の手術には明確なランドマークが存在しないためそれが困難であった。肝門部結合織を切離する際に、その切離範囲や深さについても施設や術者により様々で、この差が手術成績にどの程度影響するかについてもこれまで明確なデータは示されていなかった。より良好な術後胆汁排を求めて、次第に切離範囲が広がり、より深く奥まったところで吻合が行われるというのが多くの施設の術式変更の傾向と考えられる。当科でも同様に、Group 1 から 3 の時代にかけて術式が肝門部拡大剥離の方向に次第に変化していき、1990 年代半ば頃までは術後の黄疸消失率は改善した。しかしこの傾向には限界があり、一定以上に広く深いレベルでの切離は術後の胆汁排泄の改善にはつながらなかった。この経験に基づき、Group 1 と 3 の間の部位にもっとも適切な切離部位が存在することを想定した。肝被膜を温存しこれに接するところまで切離レベルを戻して、一貫してこの手技を継続して手術を行った結果が今回のデータである。症例数が十分とは言えず、本当にこの術式がもっとも適切かどうかについてはさらなる検証が必要と考えており、また最終的な判断にはさらに長期間の経過観察が必要と思われる。

## 文 献

- 1) Nio, M., Wada, M., Sasaki, H., et al. (2016) Technical Standardization of Kasai Portoenterostomy in Biliary Atresia. *J. Pediatr. Surg.*, **51**, 2105-2108.

—平成 29 年度 日本臨床化学会 奨励賞—



## フォーカスドメタボロミクスによる ニーマンピック病 C 型の診断マーカー探索

前 川 正 充

東北大学病院 薬剤部

ニーマンピック病 C 型 (NPC) は、細胞内コレステロール輸送タンパク質の機能的欠損に基づく常染色体劣性遺伝性疾患である。本疾患の患者は多様な臨床経過をたどるが、多くは発症後、進行性の中樞神経脱落による神経症状の悪化に伴い、数年内に寝たきりになってしまい、その後数年内に死亡する難病である。2012 年、神経症状の改善に効果を発揮する治療薬として承認されたほか、国内外で治療薬の開発研究が進められている。一方、NPC は全身性症状、神経症状、精神症状等多様な症状を呈するうえ、発症年齢も新生児期から成人期まで広範にわたるため、本疾患を疑い、診断に至ることが非常に難しい。そのうえ、現在臨床で用いられている検査法にも複数の課題があることから、より簡便な検査が可能なバイオマーカー開発が注目されている。

細胞膜構成成分であるコレステロールは、胆汁酸やステロイドホルモンなどの生理活性物質に代謝される。こうしたコレステロール代謝物は、核内受容体を介して厳密に調節されている。したがって、異常代謝物の増加は恒常性の破綻に関するマーカーになるため、その変動解析はバイオマーカーの探索に有用となる。著者らは、尿中の抱合型コレステロール代謝物の網羅的な解析法を構築し、それを用いて NPC の新規診断マーカーを探索することとした。

まず、各種抱合型コレステロール代謝物の MS/MS におけるフラグメントパターンを解析した。すなわち、コレステロール代謝物を ESI-MS/MS 分析に付し、コリジョン電圧を変化させながら、プロダクトイオンキャンを取付し、得られたイオンの構造解析を行った。その結果、抱合形式ごとの特徴的な開裂パターンを見出した<sup>1)</sup>。次に、プリカーサーイオンキャンあるいはニュートラルロスキャンを用いて、抱合型コレステロール代謝物を抱合形式ごとに分析した。各代謝物の混合標準溶液を用いて検討した結果、対象とする抱合体を群特異的かつ網羅的に検出可能であった。

続いて、本法を NPC ならびに 3 $\beta$ -ヒドロキシステロイド- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-デヒドロゲナーゼ (3 $\beta$ -HSD) 欠損症の患者尿、および健常人尿に適用したところ、患者尿から計 140 種のピークを検出した。一方、健常人尿にはほとんどピークが認められず、しかも NPC 患者や 3 $\beta$ -HSD 欠損症患者において、相互に異なる強いピークが複数認められた<sup>2)</sup>。NPC 患者尿で強く認められたピークには Alvelius らが報告し<sup>3)</sup>、筆者らが測定法を構築した<sup>4)</sup> 多重抱合型コレステロール代謝物、すなわ

ち、3 $\beta$ -スルホオキシ-7 $\beta$ -N-アセチルグルコサミニル-5-コレン酸、およびそのグリシン抱合体、タウリン抱合体が含まれていたが、その他に強度の強い特徴的な 3 種のピークが認められた。これらは NPC の新規診断マーカーとなる可能性があったため、さらに構造解析を進めた。精密質量測定の結果、2 つのピークの構造を推定した。さらに 2 つの標品を化学合成し、分析結果を比較したところ、両者は一致し、2 つの代謝物の同定に成功した<sup>5)</sup>。現在、同定した 2 化合物を加えた 5 種代謝物の同時分析法の構築と診断性能評価を進めている。

末筆となりましたが、ご推薦くださいました東北大学病院教授・薬剤部長である眞野成康先生をはじめ、ご指導くださいました多くの先生方に感謝申し上げます。また、本研究を進めるにあたり、多大なるご指導・ご協力を賜りました先生方へ、この場を借りて厚く御礼申し上げます。また、日頃の研究生活を共にする東北大学病院薬剤部、東北大学大学院薬学研究科病態分子薬学分野ならびに東北大学大学院医学系研究科医療薬学分野一同に感謝申し上げます。

### 文 献

- 1) Maekawa, M., Shimada, M., Iida, T., et al. (2014) Tandem mass spectrometric characterization of bile acids and steroid conjugates based on low-energy collision-induced dissociation. *Steroids*, **80**, 80-91.
- 2) Maekawa, M., Shimada, M., Ohno, K., et al. (2015) Focused metabolomics using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry for analysis of urinary conjugated cholesterol metabolites from patients with Niemann-Pick disease type C and 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Ann. Clin. Biochem.*, **52**, 576-587.
- 3) Alvelius, G., Hjalmarson, O., Griffiths, WJ., et al. (2001) Identification of unusual 7-oxygenated bile acid sulfates in a patient with Niemann-Pick disease, type C. *J. Lipid Res.*, **42**, 1571-1577.
- 4) Maekawa, M., Misawa, Y., Sotoura, A., et al. (2013) LC/ESI-MS/MS analysis of urinary 3 $\beta$ -sulfoxy-7 $\beta$ -N-acetylglucosaminyl-5-cholesten-24-oic acid and its amides: New biomarkers for the detection of Niemann-Pick type C disease. *Steroids*, **78**, 967-972.
- 5) Maekawa, M., Omura, K., Sekiguchi, S., et al. (2016) Identification of two sulfated cholesterol metabolites found in the urine of a patient with Niemann-Pick disease type C as novel candidate diagnostic markers. *Mass Spectrom. (Tokyo)*, **5**, S0053.

—— 日本眼科学会学術奨励賞 ——



## 緑内障における篩状板厚と関連因子

面 高 宗 子

東北大学大学院医学系研究科 眼科学分野

日本眼科学会学術奨励賞を授与頂きました。いつも多大なご指導・ご支援を賜りまして深く感謝申し上げます。本邦における失明原因第一の疾患は緑内障であり、緑内障は、これまでに積み重ねられてきた病態の理解と、エビデンスに基づく眼圧下降治療により進歩を遂げています。一方、眼圧下降により視野進行のスピードがゆるやかになる症例がありながらも、緑内障による失明患者数は増加している現状があり、新たな病態の解明に基づく治療方法の開発が求められています。その突破口の一つとして、緑内障性障害の主役とされる篩状板に着目し、病態における役割を明らかにできればとアプローチしました。日本眼科学会学術奨励賞をいただきましたので、以下その要約を記載致します。

### 生体眼における緑内障患者の 篩状板厚測定方法の確立

世界に類のない超高齢化社会を迎える本邦において、近年、緑内障は失明原因第一位の眼疾患である。緑内障は多因子疾患であり、現在唯一のエビデンスがある高眼圧のみならず、近視、循環不全、炎症、酸化ストレス、遺伝などの危険因子が、緑内障に特徴的な視神経乳頭陥凹と篩状板部における軸索障害を共通に引き起こす。緑内障から失明患者を守るために、篩状板部で引き起こされる根本的な病態を解明し、トランスレーショナルリサーチを展開していくことが急務である。しかし、これまで生体で篩状板を検出する方法がなく、病態解明が進まなかった。そこで我々は、日本発の技術であり、これまで使用されている画像機器よりも、より深部の画像を獲得できるスウェプトソース光干渉断層計 optical coherence tomography (OCT) を用いて、篩状板の厚みの測定に成功した。篩状板後面は Bscan と Cscan 面が同期して観察できるソフト開発により、Cscan の篩状板ポアが z 軸方向に見えている部分を篩状板と定義することで測定が可能となっ

た。(Omodaka, K., Horii, T., Takahashi, S., et al. (2015) 3D evaluation of the lamina cribrosa with swept-source optical coherence tomography in normal tension glaucoma. *PLoS One*, **10**, e0122347.)

### 短時間で篩状板厚測定可能な方法の 確立と多症例での検討

前述の方法で篩状板厚測定が可能となったが、篩状板の平均厚を測定するのに一眼当たり約1時間を要することから、多症例での検討を行えない課題が浮上した。そのため簡易版の篩状板厚測定ソフトの開発を行った。全平均厚と相関する部位の検討では、篩状板中心部がよく相関することから、篩状板中心部の16点の篩状板厚を測定しその平均値を、簡易版ソフトによる平均篩状板厚と定義した。その結果、多症例にて臨床パラメータと篩状板厚との関連を検討し、乳頭陥凹と乳頭組織血流が篩状板厚とよく相関することを報告した。(Omodaka, K., Takahashi, S., Matsumoto, A., et al. (2016) Clinical Factors Associated with Lamina Cribrosa Thickness in Patients with Glaucoma, as Measured with Swept Source Optical Coherence Tomography. *PLoS One*, **11**, e0153707.)

今後、以上のパラメータから、篩状板厚や篩状板孔立体パラメータに関連するバイオマーカーの同定解析を予定している。本研究の成果により、篩状板の変化に大きな影響を与える危険因子が同定され、薬剤治療のターゲットとしてトランスレーショナルリサーチを展開することが期待される。同時に、それらのパラメータの緑内障早期診断への有効性や進行予測への有用性の検討を計測して進める予定である。今後、早期発見・早期治療判定・進行予測など正常眼圧緑内障の多い本邦において様々なバイオマーカーが臨床的意義を発揮できるように発展研究を計画している。

— 2017 年度 日本脳神経外科学会 学会奨励賞 —



## Human Muse Cells Reconstruct Neuronal Circuitry in Subacute Lacunar Stroke Model

内 田 浩 喜

東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野

本研究論文は脳梗塞に対する新規幹細胞治療の開発についてである。東北大学で発見された Muse (multi-lineage differentiating stress enduring cell) 細胞といわれる新たな幹細胞を用いて、脳梗塞への治療効果を検討した。

現状では、ひとたび完成した脳梗塞に対する治療は限界を迎えており、リハビリテーション以外では機能回復がほとんど望めない。そのため、幹細胞治療に期待が集まっているが、世界中で研究されている間葉系幹細胞では治療効果は限定的である。また ES (embryonic stem cell) 細胞や iPS (induced pluripotent stem cell) 細胞などの高い分化能をもつ細胞ソースにも倫理性や安全性の問題があり、臨床応用へのハードルが高い。今回研究した Muse 細胞は、皮膚や間葉系組織に数%存在する自然の幹細胞である。高い分化能を有しながら腫瘍形成能もないことが知られているため、幹細胞治療を根本的に変える可能性のあるソースと考えられている。本実験では、マウスラクナ梗塞モデルに対し、Muse 細胞移植 (局所投与) を行い、その治療効果を検討した。結果は、脳梗塞周囲の脳組織に Muse 細胞の生着が見られ、その生着率は他の幹細胞を用いた過去の報告と比較して高い数値であっ

た。また、生着した Muse 細胞は、分化誘導を必要とすることなく、生着した周囲の微小環境に応じて必要とされる神経系細胞に自発的に分化していた。Muse 細胞は主に神経細胞に分化しており、一部乏突起膠細胞への分化もみられた。分化した神経細胞は、神経トレーシングの結果より生着部位から既存の錐体路に沿って軸索を伸展することが確認され、さらに、免疫組織化学の検討により、障害された host の神経細胞とのシナプス形成も示唆される結果が確認され、神経回路網を再構築することが明らかとなった。脳梗塞で失われた運動機能の回復は Muse 細胞を移植したマウスのみでみられ、その機能回復は約二か月後も維持されていることが確認された。これらの結果より、移植した Muse 細胞は神経系細胞に自発的分化し、機能することで、神経機能改善をもたらしていることが確認された。Muse 細胞の腫瘍化などの有害事象も認めず、安全性も確認された。本研究は、Stroke に掲載された。

脳梗塞への Muse 細胞を用いた幹細胞治療は、将来の脳梗塞治療への臨床応用が期待できるだけでなく、脳梗塞のみならず再生医療全体を発展させる可能性を有するものであると考えられた。



## 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) 術後の 残膵病変発生のリスクとサーベイランス

畠 達 夫

東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は膵管内上皮に限局した軽異型度の病変 (膵管内乳頭粘液性腺腫, IPMA) から上皮内癌 (膵管内乳頭粘液性腺癌, non-invasive IPMC), さらに浸潤癌 (invasive IPMC) に至るまで様々な組織異型度を呈し, 通常型膵癌 (PDAC) とは異なる slow growing な腫瘍である。近年, 画像診断技術や精度の改良により偶発的に膵嚢胞が発見される機会が増加しつつある。IPMN の診療については, 本邦では 2012 年に改定された国際診療ガイドラインの診療アルゴリズムに沿ってサーベイランスおよび手術適応が決定されているが, 切除の長期成績については報告が少なく, 科学的根拠に基づいた術後フォローアップ法は未だ確立されていない。

IPMN の術後フォローアップを考える際に最も重要なのは, IPMN に特徴的とされる残膵再発 (再発とするのか新病変の出現と定義するのは議論の余地がある) と膵外再発のそれぞれを考慮しなければならない点である。膵外再発のリスクは組織異型度と強く関連し, 病変が上皮内に限局する IPMA または non-invasive IPMC の時点で遺残のない切除がなされれば膵外再発をきたすことはなく, 切除後に invasive IPMC と診断されれば通常型膵癌と同様の術後フォローアップが望ましいとされている点についてはおおよそ統一した見解が得られている。

一方, IPMN は残膵に異時性に IPMN または PDAC が発生することが知られているが, その危険因子や発生時期については不明な点が多く, これらを明らかにすることで術後の至適なサーベイランス法が確立されてくるものと考えられる。そこで当教室で切除を行った症例を対象に, 術後の再発形式とその危険因子について検討を行った。

1988 年から 2015 年まで当科で切除した膵 IPMN 209 例中, 膵全摘 27 例 (他院で初回手術施行後の残膵全摘 4 例を含む) を除いた 182 例 (男性 120 例, 女性 62 例) を対象とした。残膵病変 (IPMN と PDAC を含む) 発生例と非発生例の臨床病理学的特徴を比較した。また, 残膵病変発生までの期間, 治療法, 予後について検討した。

初回切除時の IPMN は分枝型 132 例, 主膵管型 50 例で, 術式は膵頭十二指腸切除 114 例, 尾側膵切除

63 例, その他縮小手術 5 例であった。病理組織所見は IPMA が 71 例, non-invasive IPMC が 65 例, invasive IPMC が 46 例で, 初回術後からの観察期間中央値は 50.4 ヶ月であった。異時性の残膵病変は 13 例に認め, 初回術後から残膵病変発生までの期間は中央値で 39.6 ヶ月であった。残膵病変の多くは初回手術から 3-6 年の間に生じたが, 10 年以上経過後の晩期発生を 2 例 (160 ヶ月と 173 ヶ月) に認め, 累積発生率は 26.8% であった (図 1)。多変量解析の結果, 残膵発生は尾側膵切除例 (オッズ比 3.40, 95% 信頼区間 1.01-12.5,  $p=0.049$ ) で有意に高リスクであり, また初回手術時の組織亜型が gastric type の症例 (オッズ比 0.23, 95% 信頼区間 0.05-0.83,  $p=0.023$ ) で有意に低リスクであった。初回手術時の組織異型度や膵断端所見は残膵発生リスクとして選択されなかった。残膵発生 13 例中 8 例に残膵切除が施行され, 組織型は PDAC 2 例, non-invasive IPMC 3 例, invasive IPMC 3 例で, 初回手術と同等以上の異型度であった。原病死 1 例, 他病死 1 例を除く 6 例は無再発生存中であり, 残膵切除例は非切除となった 5 例 (局所進行 1 例, 他臓器転移 3 例, 併存症と高齢による 1 例) と比べ有意に予後良好であった ( $P<0.003$ )。

IPMN に対して尾側膵切除を施行し, gastric type 以外の組織亜型を認めた症例については, 組織異型度にかかわらず残膵発生を念頭に置いたサーベイランスが重要である。また, 術後晩期に発生する例もあり, 残膵切除により予後の延長も期待できることから長期のフォローアップが必要であると考えられた。

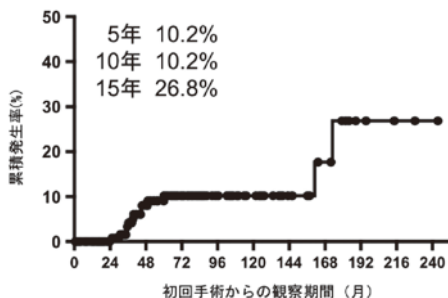


図 1. 初回膵切除からの残膵病変累積発生率



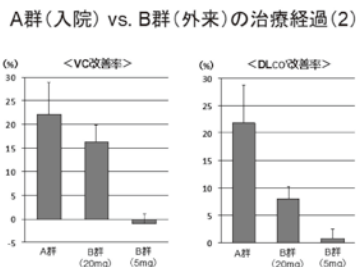
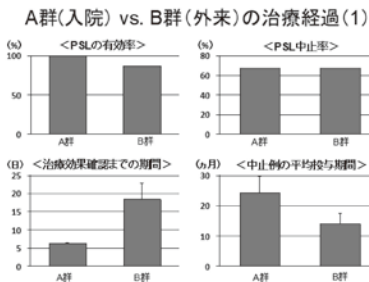
## 当科サルコイドーシス患者の肺病変に対する 外来全身ステロイド療法の実際

村 上 康 司

東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患で、多彩かつ多様な病態／経過を呈することが知られている。罹患臓器は肺、眼、皮膚、心臓などに多く、稀ではあるが神経や骨などにも肉芽腫が形成され諸症状を発症することがある。予後は自然に寛解するものから、臓器機能障害をきたし全身ステロイド療法が必要なものまで症例により様々な経過をたどる。中でも心臓や神経病変に対しては全身ステロイド療法が必須であり、肺に関しては進行性の機能障害や呼吸不全を呈する例などが適応になる。現在、全身ステロイド療法の導入は日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会が2003年に提唱した「サルコイドーシス治療に関する見解」に基づき行われている。肺病変に対してはブレドニゾロン（PSL）で30 mg/日の中等量が初期投与量として推奨され、当科では原則入院の上治療導入を行ってきた。しかし、近年DPC制度の導入や患者ニーズの高まりから入院加療が困難なケースに度々遭遇し、外来での全身ステロイド療法導入に踏み切るケースが増えてきていた。しかし、今までにサルコイドーシス肺病変に対する外来での治療導入に関して検討した報告はなく、初期投与量や有効性／安全性は不明であった。そこで今回、当科外来での全身ステロイド療法導入の現状を明らかにし、有効性と安全性を検討した。対象は2001年～2017年に当科で肺病変に対して全身ステロイド療法を導入された17例。入院導入10例をA群、外来導入7例をB群として比較検討した。

両群間で性別、年齢などの患者背景に有意差は認めなかったが肺機能はB群で良い傾向にあった。A群は全例がPSLは30 mg/日以上で導入され、B群は20 mg/日導入が3例、5 mg/日導入が4例であった。有効率はA群100%、B群86%とほぼ同程度であったが、治療効果確認までの期間がA群6.2日、B群18.3日とA群で有意に短期間であった。一方で、治療を離脱できた割合は両群共に約67%と同程度であったが、離脱までの期間はA群24.3日、B群14日とB群で有意に短期間であった。更にB群をPSL 20 mg 導入群と5 mg 導入群に分けて肺機能改善の程度をA群と比較した。肺活量（VC）はA群が22.2%、B群20 mg 導入群が16.2%の改善を認めた一方で、5 mg 導入群は改善を認めなかった。拡散能（DLco'）も同様にA群とB群20 mg 導入群で改善を認めたが、5 mg 導入群は改善を認めなかった。また、治療を必要とした副作用は両群で差は認めなかった。以上の結果から、少数例での検討ではあるものの、PSL 20 mg での外来治療導入は安全かつ有効であることが示唆された。一方でPSL 5 mg 以下での導入は極限られた症例に対して進行抑制効果を期待できるが、肺機能改善までは認めず、現時点で推奨できる治療方法ではないと考えられた。また、外来治療群の総治療期間は短くなる傾向にあり、ステロイドによる副作用の発現を減少できる可能性が示唆された。今後は外来または入院導入を選択する際の指標を確立する必要がある。



— 2017年度クロマトグラフィー学会学会賞 —



## 高精密分離分析技術の 臨床化学分析への応用

眞 野 成 康

東北大学病院 薬剤部

### はじめに

食餌の刺激により分泌される胆汁の主成分で、レシチン等と混合ミセルを形成して脂質の吸収に重要な役割を果たす胆汁酸は、A-B環の結合がシス型のステロイド骨格を持つ。ヒトにおいては一次胆汁酸であるコール酸、ケノデオキシコール酸、並びにそれらが腸内細菌中の酵素によって変換された二次胆汁酸であるデオキシコール酸 (DCA)、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸が主なものとして知られている。このうち、ウルソデオキシコール酸は医薬品としても汎用され、胆道系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患における利胆や、慢性肝疾患における肝機能改善効果の他にも様々な効能効果が認められている。近年、胆汁酸が核内のファルネソイドX受容体 (FXR) の天然のリガンドであり、胆汁酸がFXRに結合することによって自身の生合成や体内分布を制御すること、あるいは循環血流を介して胆汁酸が細胞膜上のGタンパク質共役型受容体TGR5に結合して下流のシグナル経路を活性化することが報告された。こうした胆汁酸の新たな生理機能が、糖尿病や高脂血症等の治療薬開発における新たな標的として注目されており、いくつかの医薬品候補物質の臨床試験が進行している。こうした背景から、これまでに、胆汁酸及びその類縁物質の高感度定量法を開発して臨床化学分析を実践してきたので簡単に報告する。

### 胆汁酸類の高感度分析

胆汁酸は、ステロイド核上の水酸基や側鎖末端のカルボキシ基を介して様々な抱合代謝物に変換される。これまで主に高速液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析法を用いて、血液中あるいは尿中の抱合型胆汁酸の高感度定量法を構築し、臨床化学分析に応用してきた。例えば、ヒト尿中に3 $\beta$ ,12 $\alpha$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸3-サルフェートが存在することを世界に先駆けて明らかにした。こ

れは、コール酸の7 $\alpha$ 位水酸基が脱離したDCA(3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸)の3位異性体の硫酸抱合体である。DCAは、古くから大腸がん発症において強力なプロモーター作用を示すと言われており、培養細胞にDCAを添加すると解糖系や酸化ストレスに関与する酵素量が変動することが判っているが、発がんとの関連の詳細は依然明確ではない。その他、ラット脳内にタンパク質と強く結合する胆汁酸の存在することを見出し、それが脳内で生合成されている可能性も示した。胆汁酸と結合するタンパク質を探索するために、アフィニティー抽出を組み合わせた質量分析を行ったところ、胆汁酸がチューブリンや14-3-3タンパク質のほか、成長ホルモンと結合することを明らかにした。

### 抱合型コレステロール代謝物のメタボロミクス

抱合型胆汁酸の多くがエレクトロスプレーイオン化法によってイオン化されること、しかもそれらが低エネルギー衝突誘起解離によって開裂しやすいことを利用し、フォーカドメタボローム解析法を構築した。診断が難しい遺伝性疾患であるニーマンピック病C型の患者尿を用いて硫酸抱合型代謝物のフォーカドメタボロミクスを行ったところ、尿中に多量の多重抱合代謝物の存在を確認し、それらの高感度定量法を確立して患者尿を分析した。その結果、それらの多重抱合体が健常者に比べてはるかに高濃度であり、侵襲性が低く精度の高い診断マーカーとして機能することが示唆された。

### おわりに

以上、これまでにクロマトグラフィーや質量分析法を駆使して主にコレステロール代謝物の高精密分離分析法を構築し、それに基づく臨床化学研究を展開しており、今後もこうした手法を駆使して内因性物質と疾患との関連解析を進めたい。

— 北米放射線学会 (RSNA2017) Certificate of Merit —



## Occupational Exposure of the Eye in Interventional Radiology Laboratory Staff

芳 賀 喜 裕

東北大学大学院医学系研究科 保健学専攻放射線検査学分野

### はじめに

経皮的画像下治療 (Interventional Radiology: IVR) は、低侵襲な治療のため、件数が増加傾向にある。しかし、X線透視下で行うため、患者のみならず医療従事者の被ばくが問題である<sup>1,2)</sup>。特に水晶体の被ばくに関しては、2011年に国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiological Protection: ICRP) が、放射線従事者の水晶体等価線量限度を150 mSv/年から50 mSv/年かつ100 mSv/5年 (20 mSv/年) に変更する勧告を行ったため、世界的に関心が高まった。しかし、IVR従事者の水晶体被ばくは、頭頸部や体幹部に装着した1 cm線量当量または70 μm線量当量の個人線量計で間接的に管理されているため、正確に測定されているとは言えない<sup>3)</sup>。水晶体被ばくは、3 mm線量当量で水晶体近傍を測定することが望ましいが、今まで正確に評価した報告がほとんどない<sup>4)</sup>。

そこで本研究は、IVR従事者の正確な水晶体被ばく評価を行い、被ばく低減方法を検討した。

### 方 法

仙台厚生病院の50人以上のIVR従事者 (医師、看護師、臨床工学士、放射線技師) を対象に、千代田テクノルの水晶体線量計 (DOSIRIS™) と従来の個人線量計 (ガラスバッジ™) を用いて1年間の線量評価を行った。

併せて、透視時間や空気カーマ等の患者被ばく関連因子を集計し、水晶体被ばくとの関係性も検討した。

### 結 果

IVR従事者の水晶体被ばく線量は、水晶体線量計で

放射線防護眼鏡を着用しない1人の医師が、個人線量計で全ての医師のうち10人が水晶体等価線量限度を超えた。また、従来の個人線量計での評価は、大幅な過大評価となった。患者被ばく関連因子との関係性は、ほとんどなかった。

### 結 論

IVR従事者は、放射線防護眼鏡の着用が必須である。患者被ばく関連因子と関係性がなかったことより、IVR従事者は被ばく低減を意識することが大切である。そのためにも、被ばく教育が重要と言える。

### おわりに

放射線検査学分野は、千田浩一教授 (災害放射線医学分野兼任) を筆頭に、放射線被ばくの多角的な研究を行っており、今回のRSNA2017教育展示で、3演題がCertificate of Meritを受賞した。今後さらに本研究を研鑽し、世界に発信していきたい。

### 文 献

- 1) Inaba, Y., Chida, K., Kobayashi, K., et al. (2015) Radiation dose of cardiac IVR x-ray systems: a comparison of present and past. *Acta Cardiol.*, **70**(3), 299-306.
- 2) Haga, Y., Chida, K., Inaba, Y., et al. (2016) A Rotatable Quality Control Phantom for Evaluating the Performance of Flat Panel Detectors in Imaging Moving Objects. *J. Digit. Imaging*, **29**(1), 38-42.
- 3) Chida, K., Kaga, Y., Haga, Y., et al. (2013) Occupational Dose in Interventional Radiology Procedures. *AJR Am. J. Roentgenol.*, **200**(1), 138-141.
- 4) Haga, Y., Chida, K., Kaga, Y., et al. (2017) Occupational eye dose in interventional cardiology procedures. *Scientific Reports*, **7**(1), 569.





## 腎うっ血による腎障害機序の解明

鳥 田 佐 登 志

東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

### 背 景

心不全の病態において腎障害が認められ、腎うっ血の関与が示唆されている。Mullensらは、中心静脈圧の上昇が糸球体濾過量の低下に影響を与えると報告している<sup>1)</sup>。しかし、その詳細なメカニズムについては依然不明である。我々は腎うっ血による腎内間質圧の上昇が心不全の際の腎障害機序に関与し、その機序に酸化ストレス・カルボニルストレスが関与すると仮説を立てた。この仮説を検証し、分子生理学的機序を明らかにするために、ラットの腎うっ血モデルを開発し、腎うっ血の腎内血行動態と分子メカニズムについて検討した。

### 方 法

Sprague-Dawley ラットを麻酔下に左腎静脈もしくは下大静脈を狭窄し左腎の腎うっ血を作製し、うっ血のない右腎と比較した。腎うっ血 90 分後の左右分腎の糸球体濾過率を蛍光イヌリンを用いて測定し、腎局所血流量をレーザードップラー法、腎間質圧を圧プローブによりモニターした。また腎うっ血 3-9 日後の腎組織および腎内分子の変化をマイクロアレイ、リアルタイム PCR、免疫組織化学染色およびウェスタンブロッティングで評価した。さらに、Glyoxalase-1 過剰発現ラットを用い、腎うっ血による酸化・カルボニルストレスの関与を検討した。

### 結 果

腎うっ血後 90 分でうっ血側の腎の腎間質圧は上昇し、腎皮質・髓質血流は低下した。この時、糸球体濾過率と尿量の低下が観察された。腎うっ血 3 日後の左腎では右腎に比べ皮質・髓質ともに  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA) や Fibronectin といった線維化タンパク質と Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) の mRNA 発現が亢進し組織の免疫染色でも  $\alpha$ SMA 陽性細胞が

間質に増加していた。また、Osteopontin, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, Kidney Injury molecule-1 といった尿管管障害マーカーにおいても同様の傾向がみられた。マイクロアレイからは、炎症性サイトカイン、上皮間葉転換、酸化ストレスがこの障害に関与していることが示唆された。さらに、これらの分子の増加は、ウェスタンブロッティングで定量的に示された。腎うっ血 9 日後には腎尿管の拡張と腎間質の線維化が観察された。この腎障害は腎被膜の除去による腎内間質圧の解除により改善がみられた。Glyoxalase-1 過剰発現ラットにおける腎うっ血においてコントロールラットに比べ  $\alpha$ SMA の減少が観察された。

### 結 論

新規腎うっ血モデルを作製した。本モデルは同一個体の中でうっ血腎とそうでない腎の比較ができるという点で優れている。本研究の結果から腎うっ血は腎間質圧の上昇を介し、糸球体濾過率と腎髓質血流の低下がみられた。これによる虚血と酸化ストレス亢進が心不全による腎障害に関与することが明らかになった。また、マイクロアレイ、リアルタイム PCR、免疫組織化学染色およびウェスタンブロッティングから、心不全における腎うっ血では TGF- $\beta$ 、酸化・カルボニルストレスを介した腎線維化が深く関与していることが認められた。腎内間質圧の解除が腎保護につながることで、Glyoxalase-1 過剰発現ラットで改善がみられることから、腎うっ血による腎障害進行の抑制に、腎内間質圧やカルボニル・酸化ストレスの是正が有効であると考えられた。

- 1) Mullens, W, Abrahams, Z., Francis, G.S., et al. (2009) Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **53**, 589-596.



## 家族性大腸腺腫症に対する腹腔鏡下大腸全摘術

大 沼 忍

東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野

### はじめに

家族性大腸腺腫症 (Familial adenomatous polyposis : FAP) は, APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とし, 大腸腺腫の多発を特徴とする常染色体優性遺伝性の疾患である. 放置すると患者のほぼ 100% に大腸癌が発生する. このため, 治療法は大腸癌を発生する前に大腸切除を行う予防的大腸切除である. 主な術式として, 大腸全摘・回腸人工肛門造設術 (Total proctocolectomy : TPC), 大腸全摘・回腸囊肛門吻合術 (TPC with ileal pouch-anal anastomosis : IPAA), 結腸全摘・回腸直腸吻合術 (Total colectomy with ileo-rectal anastomosis : IRA) があり, IPAA が標準術式とされている<sup>1)</sup>.

### 目 的

FAP に対する腹腔鏡下大腸全摘術の短期手術成績を明らかとするとともに, FAP に対する術式を考察する.

### 対象と方法

1984-2016 年の間に東北大学病院で手術を施行した FAP 患者 57 例の術式, 周術期因子, 臨床病理学的因子を後方視的に解析した.

### 結 果

57 例中, 男性は 32 例, 女性は 25 例, 手術時年齢中央値は 31 歳 (12-64) であった. 診断から手術までの期間中央値は 7 ヶ月 (0-185) であった. 術式内訳は, IPAA が 44 例 (76%) (腹腔鏡 : 18, Hand assisted laparoscopic surgery (HALS) : 16, 開腹 : 10), TPC が 2 例 (4%) (全て開腹), IRA が 10 例 (18%) (腹腔鏡 : 1 例, 開腹 : 9 例), 腹腔鏡下低位前方切除術 (Low anterior resection : LAR) が 1 例 (1%) であった. HALS を含む全体の腹腔鏡手術の割合は 63% であったが, 2000 年以降の腹腔鏡手術の割合は 86% であった. IRA は, 90 年代までの症例 (6 例), 大腸癌再発が危惧される進行症例 (2 例), 回腸囊が肛門に届かない症例 (1 例) に施行されていた. IPAA において, 手術時間 (分) は腹腔鏡群が長く (開腹 : 373, HALS : 488, 腹腔鏡 : 565), 出血量 (ml) は, 腹腔鏡群で少ない傾向にあった (開腹 : 386, HALS : 232, 腹腔鏡 :

248). 術後入院期間 (日) は, 開腹群で長い傾向にあった (開腹 : 25, HALS : 22, 腹腔鏡 : 20) が, いずれも統計学的有意差を認めなかった. Clavien-Dindo 3b の合併症は, 6 例 (11%) にみられ, 内訳は, 腸閉塞 5 例 (腹腔鏡 3 例, HALS 2 例), 回腸囊虚血 1 例 (開腹例) であった.

### 考 察

近年, 予防的大腸切除のアプローチとして腹腔鏡手術が増えている. 我々の施設においても 2000 年以降は 86% の施行率であり, 腹腔鏡の割合が増加していた. 腹腔鏡手術は手術時間が長いものの, 術後合併症発生率, 再手術率, 死亡率, 再入院率に差はなく, 術中出血も少ないとされている<sup>2)</sup>. 本検討においても, 良好な短期成績であった. FAP に対する術式の特徴について, TPC では大腸癌の発生が完全に予防されるものの, 永久人工肛門が必要であり, 人工肛門による身体イメージの低下という欠点がある. IPAA では大腸癌の発生がほぼ予防され, 自然肛門機能の温存が可能である. 一方, 手術手技はやや煩雑で, 排便機能は不安定である. IRA は, 手術手技は簡便で, 排便機能は比較的良好である. しかし, 残存直腸に癌が発生する可能性があり, 残存直腸の定期的サーベイランスが必要である<sup>1)</sup>. 実際, 我々の施設で IRA を施行した 10 例中 2 例にサルベージ手術を施行されていた (IRA 後 14 年で残存直腸癌発生, IRA 後 25 年でポリリーブ数増加).

### 結 語

FAP に対する腹腔鏡下大腸全摘術 (IPAA) の短期治療成績は概ね良好であり, 標準術式として妥当なものと思われた. また, FAP の外科治療に際し, 個々の症例に応じた術式選択が必要であると思われた.

### 文 献

- 1) 大腸癌研究会 (2016) 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版, 金原出版, 東京, pp. 8-23.
- 2) Fajardo, A.D., Dharmarajan, S., George, V., et al. (2010) Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch : laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J. Am. Coll. Surg.*, 211 (3), 377-383.



## 肥満患者における結腸癌に対する 腹腔鏡手術

小 野 智 之

東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野

### 背景と目的

肥満症例の結腸癌に対する腹腔鏡手術は広く施行されているが、術野展開や操作の困難性があり、技術的に難易度は高い。また術後の合併症や予後とも関与するとされている。しかし、肥満症例に対する腹腔鏡手術の安全性はあまり検討されておらず、今回、当院における結腸癌手術症例の手術成績を BMI をもとに検討した。

### 対象と方法

2008 年から 2016 年に当院にて腹腔鏡下に原発巣切除術を施行した結腸癌 (C-RS) 症例 210 例 (平均年齢 68.1 歳, 男性:女性 = 111:99, 平均 BMI 23.1 kg/m<sup>2</sup>) を対象とし, BMI 25 以上 (H 群) / 未満 (L 群) に分けて周術期因子, 予後について比較検討した。さらに周術期因子については日本肥満学会の肥満度分類に基づき, BMI ≥ 30 (O 群), 30 > BMI ≥ 25 (PO 群), 25 > BMI ≥ 18.5 (N 群), BMI < 18.5 (U 群) の 4 群に分けて比較検討を行った。

### 結 果

症例の内訳は Stage 0/I/II/IIIa/IIIb/IV = 7/68/59/36/13/27 であり, H 群が 54 例 (25.7%), L 群が 156 例 (74.3%) であった。H 群と L 群では年齢, 性別, 原発巣, 腫瘍病理学的因子に有意差を認めなかった。周術期因子としては, 手術時間は H 群で 220.7 分, L 群で 205.4 分であり H 群で長い傾向を認めた ( $p=0.06$ )。

出血量は H 群で 53.6 ml, L 群で 53.6 ml であり, リンパ節郭清個数は H 群で 22.1 個, L 群で 24.2 個, 入院日数は H 群で 17.5 日, L 群で 16.8 日, Clavian-Dindo 分類 Grade II 以上の合併症は H 群で 20.1%, L 群で 12.8% であり, いずれの項目においても両群間に有意差を認めなかった。予後に関しては Stage II/III 症例に限定して検討したが, 5 年全生存率は H 群で 100%, L 群で 83.5% であり, また 5 年無再発生存率は H 群で 76.3%, L 群で 73.3% といずれにおいても有意差を認めなかった。

また, 4 群の分類においては, 手術時間は O 群で 209.9 分, PO 群で 222.7 分, N 群で 206.1 分, U 群で 199.5 分, 出血量は O 群で 65.5 ml, PO 群で 51.4 ml, N 群で 50.3 ml, U 群で 83.1 ml であり, リンパ節郭清個数は O 群で 18.5 個, PO 群で 22.8 個, N 群で 24.1 個, U 群で 24.7 個, 入院日数は O 群で 18.5 日, PO 群で 17.0 日, N 群で 16.7 日, U 群で 16.8 日, Clavian-Dindo 分類 Grade II 以上の合併症は O 群で 12.5%, PO 群で 21.7%, N 群で 13.5%, U 群で 6.7% であり, いずれの項目においても両群間に有意差を認めなかった。

### 結 語

BMI 25 以上の結腸癌に対する腹腔鏡手術では手術時間が長い傾向を認めたが, その他の短期成績や予後に関して有意差を認めず, 安全に施行可能と考えられた。

—— 第 35 回ストーマ排泄リハビリテーション学会総会「会長賞」——



## 高浸透圧を利用した slug 法（ナメクジ法）による ストーマ脱・直腸脱・浮腫腸管ストーマ造設の手技

渡 辺 和 宏

東北大学病院 総合外科（胃腸外科）

このたび、第 35 回ストーマ排泄リハビリテーション学会総会（2018 年 2 月、札幌、佐々木一晃 会長）において会長賞を受賞しましたので報告させていただきます。slug 法（ナメクジ法）は、50% ブドウ糖液を腸管粘膜に散布することで起きる、浸透圧による腸管浮腫の軽減、ブドウ糖吸収による腸蠕動の亢進（私見）を応用した、私が命名した手技になります。ストーマ脱や直腸脱の還納時や、翻転困難な浮腫腸管に対するストーマ造設で有用な手技と考えております。

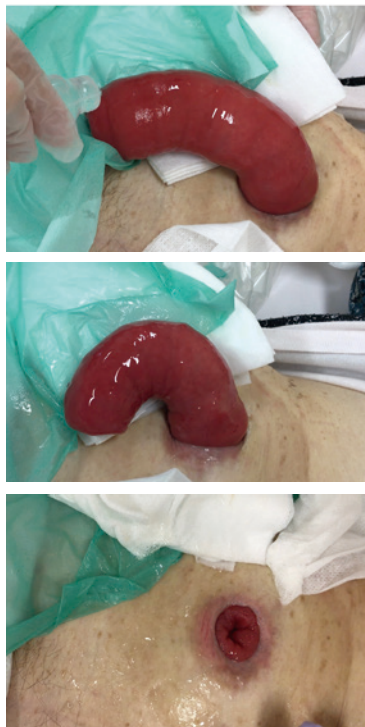
ストーマ脱や直腸脱では腸管が浮腫状になっており還納が困難な場合があり、また、緊急手術などでは腸管の浮腫が著明でストーマ造設時の腸管翻転に難渋することがあります。このような症例に対して slug 法（ナメクジ法）は適応となります。浮腫腸管の粘膜表面に 50% ブドウ糖を直接投与することで、2～3 分経つと浸透圧性に腸管の浮腫が改善してきます。浮腫の改善に伴い腸壁が軟らかくなり、還納・翻転がしやすくなることを企図しています。

私の経験では、ストーマ脱に対しては、回腸ストーマ脱 4 症例に本手技を施行し、3 例で明らかな腸浮腫の軽減・腸壁の軟化・腸蠕動の亢進をみとめ還納が容易となりました。うち 1 例では、蠕動運動の亢進によって自然に還納され、用手的な還納をほとんど必要としませんでした。還納後 1 年以上経過しても再発を認めていません。ただし、常にストーマ脱になっている 1 症例に対しては、本手技は有効ではありませんでした。直腸脱に対しては、用手還納が困難であった 1 例に対して本手技を施行し、投与後は浮腫が改善し、腸壁は軟らかくなり蠕動の亢進を認め、用手還納が可能となりました。浮腫のある翻転困難なストーマ造設に関しては、今までに 3 症例・4 箇所に対して本手技を施行しました。いずれも 50% ブドウ糖を投与後 2～3 分経つと腸管浮腫の軽減・腸壁の軟化をみとめるようになり、明らかに翻転し易くなりストーマ造設が可能となりました。

以上の経験から、本手技は普遍的な手技として確立可能と考え、本手技の総称として「slug method（ナメクジ法）」と命名しました。文献検索をしたところ、砂糖を投与することでストーマ脱を還納した症例報告がありました（Sugar to reduce a prolapsed ileostomy.

Brandt AR, Schouten O. N Engl J Med. 2011）。私の slug 法（ナメクジ法）は医薬品として認可されている 50% ブドウ糖を使用していること、清潔操作が必要な術野でも使用可能であることから、砂糖を投与する既報と比べて、より汎用性があると考えております。

とくに消化器外科の先生におかれましては、実臨床でこのような症例に時々遭遇することがあると思いますが、その際には本手技をお試しいただければと思います。（大きな副作用はないと思われませんが、腸管・皮膚がベタつくこと、糖尿病患者における血糖の変動、に注意が必要かもしれません）。



図：ストーマ脱に対する slug 法（ナメクジ法）。50% ブドウ糖 20 mL を脱出した腸管粘膜に散布することで、腸管の浮腫は軽減し、蠕動運動は亢進し、約 7 分で自然還納となった。

— 第 11 回ナノメディシン国際シンポジウム 優秀ポスター賞 —



## ナノ粒子間蛍光エネルギー移動を利用した タンパク質ヘテロ二量体の定量的評価法の開発

北 村 成 史

東北大学大学院医学系研究科 医用物理学分野

生体におけるタンパク質間相互作用、特にヘテロ二量体化は、細胞増殖や細胞の運動性および生存を制御する様々な細胞シグナル伝達経路において重要な役割を果たすことが知られている。ヒト上皮増殖因子受容体ファミリー（HERファミリー）を構成する4種のタンパク質は、多種多様なヒトがん細胞で過剰発現していることが報告されており、がんの増殖や転移の中心的な役割を果たしている。HERファミリータンパク質は、互いに二量体化することによっての活性化される。近年、分子標的イメージングや診断分野における研究者たちによって、がん細胞におけるHERファミリーのホモまたはヘテロ二量体の形成量を定量的に評価し、診断に応用する研究が注目されている。これまでの研究によって、HER2/HER3ヘテロ二量体の形成が、HER2陽性乳がんのシグナル伝達における最も強力な組み合わせであり、がん細胞の増殖、腫瘍における血管新生、およびがん転移をもたらすことを明らかにしている。しかし、これまでのヒトがん組織切片を用いた免疫蛍光イメージングでは、組織における自家蛍光の干渉によってHER2/HER3ヘテロ二量体を定量的な感度で測定することは困難であり、未だ臨床応用のレベルには達成していない。組織切片における自家蛍光の蛍光強度は非常に強く、市販の量子ドット（QD）の蛍光強度に匹敵することが知られている。

本研究では、HER2/HER3ヘテロ二量体の定量的評価を目的とし、蛍光ナノ粒子間のエネルギー移動に基づく新しい診断法の開発を行った。蛍光ナノ粒子プローブの組み合わせとして、市販のQDおよび独自で開発した有機蛍光色素集積ナノ粒子（PID）<sup>1)</sup>の2種類の蛍光ナノ粒子を用いて実験を行った。PIDは1粒子の中におよそ100,000分子のペリレン・ジイミドを

集積させた蛍光ナノ粒子であり、組織自家蛍光の200倍以上の輝度を有する。我々の以前の報告においてもPIDが組織の自家蛍光による影響を受けないことを示している<sup>1)</sup>。著者らは、標的タンパク質の蛍光免疫染色にはHER2およびHER3の細胞内ドメインを標的とすることができるモノクローナル抗体を利用した。また、蛍光エネルギーの供与体としてQDを用い、エネルギー受容体としてPIDを用いることにより、蛍光粒子間エネルギー移動を誘発してHER2/HER3ヘテロ二量体の検出を行った。蛍光エネルギー移動の効率率は、対となる2種粒子間の距離に依存する。従って、ヘテロ二量体が形成された場合のみ、エネルギー移動に基づくPID蛍光を検出することができる。さらに、著者らは無機蛍光粒子であるQDの単粒子がもつ特殊な蛍光特性に焦点を当てた。基本的には、単一QDとPIDは異なる蛍光特性を有している。しかしながら、QDからのエネルギーによって励起される単一のPIDの蛍光は、エネルギー供与体としてのQD粒子の蛍光特性を反映することを見出した。このようなQD様な蛍光特性を持つPIDの蛍光スポットは、その場所にHER2/HER3ヘテロ二量体が存在することを示している。著者らは、上記のQDとPIDとの間の蛍光エネルギー移動、および蛍光特性の反映現象を利用して、乳癌細胞株におけるHER2/HER3ヘテロ二量体の定量評価を行う技術の開発に成功した。

- 1) Gonda, K., et al. (2017) Quantitative diagnostic imaging of cancer tissues by using phosphor-integrated dots with ultra-high brightness. *Scientific Reports*, 7, 7509-7521.



## Scurfy マウスにおける全身性 NRF2 活性化が もたらす炎症抑制作用の解析

鈴木 琢 磨

東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野

東北大学大学院医学系研究科 血液・免疫病学分野

KEAP1-NRF2 制御系は、生体の酸化ストレス応答において重要な役割を担っている。通常状態において、転写因子である NRF2 は細胞質タンパク質である KEAP1 によりポリユビキチン化を受け、プロテアソーム系によって分解されている。一方で酸化ストレスや親電子性物質に曝露すると、KEAP1 によるポリユビキチン化が阻害され、分解を免れた NRF2 は核内へ移行し、抗酸化酵素や解毒代謝酵素などの生体防御に関わる多数の遺伝子発現を誘導する。この制御系は酸化ストレスからの生体防御作用に加えて、炎症性シグナル伝達の抑制作用や制御性 T 細胞 (regulatory T cell: Treg) の分化促進作用を介して、様々な病態から生じる炎症の抑制に寄与している。近年、自己免疫疾患の背景には Treg の機能不全が存在し、これが疾患の発症や増悪に関与することが報告されているが、このような病態による炎症に対して NRF2 の活性化がどのような影響を与えるかについての検討は十分になされていない。そこで今回、Treg の機能不全を背景とした自己免疫疾患モデルとなる Scurfy (Sf) マウスを用いて、NRF2 の活性化がもたらす Treg 非依存的な炎症抑制作用の解析を行った。

Sf マウスは Treg の欠損によって全身臓器に重篤な自己免疫性炎症を来し、生後 4 週間以内に死亡するが、全身性の *Keap1* ノックダウンによって NRF2 を活性化させた Sf マウスでは全身臓器の炎症所見が劇的に軽減し、生存率も著明に改善した。リンパ節 T 細胞を解析すると、Sf マウスでは活性化 CD4<sup>+</sup>T 細胞や、Th1, Th2, Th17 タイプのサイトカイン (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-17A) 産生 CD4<sup>+</sup>T 細胞、抑制性サイトカイン (IL-10) 産生 CD4<sup>+</sup>T 細胞、さらには IFN- $\gamma$ <sup>hi</sup>CD8<sup>+</sup>T 細胞分画の著明な増加を認めたが、*Keap1* をノックダウンした Sf マウスではこれら全ての細胞分画が有意に減少していた。中でも Th1 タイプの IFN- $\gamma$  産生 CD4<sup>+</sup>T 細胞は *Keap1* ノックダウンによって顕著に増加が抑制されていた。同様に、*Keap1* をノックダウン

した Sf マウスでは血清中の IFN- $\gamma$  や TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカイン濃度も Sf マウスに比べて減少していた。続いて T 細胞や骨髄球系細胞、樹状細胞それぞれに特異的な *Keap1* コンディショナルノックアウトマウスを用いて解析したところ、T 細胞特異的な *Keap1* コンディショナルノックアウトを行った Sf マウスではリンパ節の活性化 CD4<sup>+</sup>T 細胞や IFN- $\gamma$  産生 CD4<sup>+</sup>T 細胞分画の減少、および一部臓器での限定的な炎症改善作用を確認できたが、骨髄球系細胞あるいは樹状細胞特異的な *Keap1* コンディショナルノックアウトを行った Sf マウスでは炎症抑制作用は認めなかった。NRF2 誘導剤である CDDO-Im の全身投与実験では、CDDO-Im を投与した Sf マウスにおいてリンパ節の活性化 CD4<sup>+</sup>T 細胞や IFN- $\gamma$  産生 CD4<sup>+</sup>T 細胞、IFN- $\gamma$ <sup>hi</sup>CD8<sup>+</sup>T 細胞分画が減少し、一部臓器での炎症所見の軽減や、生存率の改善効果が確認された。

以上より、Sf マウスにおける全身性の NRF2 活性化は、T 細胞の活性化や IFN- $\gamma$  をはじめとするサイトカイン産生を抑制することで強力な炎症抑制作用を発揮するが、この作用は T 細胞およびその他の様々な細胞系列を介した統合的な機序によってもたらされることが明らかとなった。この研究により、NRF2 誘導剤が Treg 機能障害を背景とした様々な自己免疫疾患に対する治療に適用できる可能性が示された。一方で、NRF2 誘導剤が免疫抑制作用という新たな側面を持つことも示唆された。NRF2 誘導剤は現在、酸化ストレスあるいは親電子ストレスが病態形成に関与する疾患に対する治療薬としても開発が進められているが、臨床応用の際には副作用としての免疫抑制作用にも注意していく必要があると考えられる。

最後になりますが、本研究を遂行するにあたり、ご指導賜りました遺伝子発現制御分野の本橋ほづみ教授、村上昌平先生、医化学分野の山本雅之教授、血液・免疫病学分野の張替秀郎教授、ならびに教室の皆様へ深く感謝申し上げます。

—平成 29 年度 東北医学会奨学賞 (B)—



## 長鎖非コード RNA HOTAIR は IGFBP2 を介して腎癌進展に寄与する

方 山 博 路

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座泌尿器科学分野

## 緒 言

タンパク質をコードしない非コード RNA は転写や翻訳に関与する重要な分子であり、その臨床的意義が注目されている。長鎖非コード RNA に属する HOTAIR は数多くの癌種で転移・予後との相関が報告されているが、その詳細な機序については不明な点が多い。私は腎癌（淡明細胞癌）における HOTAIR の役割を検討した。

## 方法・結果

## 1. 腎癌において HOTAIR 発現は予後不良因子である

宮城県立がんセンターで手術を行った 64 例の淡明細胞型腎癌患者の腫瘍部・周囲組織を用いて、real-time PCR 法により HOTAIR の発現を調べ、臨床データとの関連を検討した。HOTAIR の発現は核異型度・リンパ節転移・肺転移・臨床病期・生存率と相関を認めた。The Cancer Genome Atlas (TCGA) のデータを用いて、HOTAIR 発現と予後との関連を検討したところ、腎細胞癌 521 例の解析でも、HOTAIR 高値群は有意に生存率が低かった。

## 2. ヒト腎癌細胞株において、HOTAIR は遊走能を亢進させる

腎癌細胞における HOTAIR による遊走能亢進効果を *in vitro*, *in vivo* で検討した。ヒト腎癌細胞株を用いて、HOTAIR 過剰発現および発現抑制株を作成し、scratch assay および two chamber assay を用いて遊走能を評価したところ、HOTAIR 発現は遊走能に関与することが示された。HOTAIR 過剰発現細胞を免疫不全マウスの皮下注・腎被膜下・尾静脈に投与したところ、コントロールと比して高い造腫瘍能・肺転移能を示した。

## 3. HOTAIR 過剰発現株では IGFBP2 発現が亢進する

HOTAIR 過剰発現株と対照となる細胞株を用いてマイクロアレイ解析を行い、HOTAIR による遊走能亢進の原因となる標的遺伝子を探索した。HOTAIR 過剰発

現細胞において Insulin growth factor binding protein 2 (IGFBP2) 発現が著明に亢進していた。PCR および Western blotting でも同様の結果を確認し、臨床検体でも HOTAIR 発現と IGFBP2 発現は有意に相関していた。インスリン様成長因子結合蛋白 2 型 (IGFBP2) はインスリン様成長因子 (IGF) に特異的に結合する蛋白の 1 種である。近年、IGFBP2 は多くの癌種において、腫瘍細胞および血清中で発現が亢進していることが報告されている。

## 4. HOTAIR は IGFBP2 を介して遊走能を亢進させる

siRNA を用い IGFBP2 を抑制すると、HOTAIR によって増強した遊走能が低下することを確認した。腎細胞癌の標本において、低異型度と高異型度が混在する腫瘍部を連続切片で評価したところ (HOTAIR : *in situ* hybridization, IGFBP2 : 免疫染色), 高異型度の部分に一致して両者の発現を確認できたが、低異型度の部分では発現がなく、共局在していることが示された。さらに、IGFBP2 は高発現で予後不良であることが臨床検体および TCGA で示された。HOTAIR および IGFBP2 の両者が共に高発現な群は最も予後が不良であった。

## 結 語

今回の研究により、HOTAIR の下流遺伝子として新たに IGFBP2 を同定した。HOTAIR-IGFBP2 経路は腎細胞癌において遊走能に関与し、この経路が腎癌進展に深く関わっていることが明らかとなった。HOTAIR-IGFBP2 経路は転移性腎癌に対する有効な治療ターゲットとなる可能性があり、今後この経路がどのように調節されるのかさらに研究を進めていきたい。

## 謝 辞

本研究において、ご指導頂きました本学連携講座がんと幹細胞学分野の玉井恵一先生、佐藤賢一教授（現東北医科薬科大学、内科学第二教授）、本学泌尿器科学分野の荒井陽一教授に心より厚く御礼申し上げます。

—平成 29 年度日本衛生学会奨励賞受賞—



## 胎児期における化学物質曝露が出生児に及ぼす影響の検証

龍 田 希

東北大学大学院医学系研究科 発達環境医学分野

### 1. はじめに

子どもたちは、様々な要因の影響を受けながら成長すると考えられ、その要因の一つに環境要因がある。特に、胎児期の環境要因は、胎児のみならず、出生後の成長や発達にも影響を及ぼすと考えられている<sup>1)</sup>。環境要因の中には、栄養状態やストレス、化学物質の曝露などが考えられる。化学物質の影響についてみると、胎児は感受性が高く、出生後の成長や発達の遅れや偏りが危惧されている。私は、胎児期における化学物質の曝露が子どもの成長と発達に与える影響を明らかにする出生コホート研究に携わる機会をいただいた。今回は、胎児期の化学物質曝露が出生体重に及ぼす影響について報告しつつ、子どもの発達について考察したい。

### 2. 胎児期における化学物質曝露

ポリ塩素化ビフェニル (Polychlorinated Biphenyl, PCB) およびメチル水銀は、中枢神経系に影響を及ぼす有害化学物質であり、胎盤を容易に通過し、母親から胎児に移行する。特に発生・発達の過程にある中枢神経系はこれらへの感受性が高いため、この時期の曝露はその曝露レベルが低濃度であったとしても、出生児の発達や成長に影響を及ぼすことが懸念される。これを調べるために海外でもいくつかの出生コホート研究が存在するが、これらの国々とは、食文化や社会経済的要因が異なることから、我が国独自のデータに基づく影響の検証が必要であると考え、日本人を対象とした調査を開始した。

### 3. Tohoku Study of Child Development<sup>2)</sup>

Tohoku Study of Child Development は、胎児期の PCB やメチル水銀曝露が出生児に及ぼす影響の有無を明らかにすることを目的とし、2001 年より東北地方の都市部および沿岸部にて進めてきた出生コホート研究である。本稿では、都市部の結果を紹介する。同意が得られた 599 名の妊娠女性とその出生児を登録した。PCB やメチル水銀の曝露レベルを調べるために、臍帯血および出産時の毛髪を採取しており、臍帯血総 PCB の中央値が 45.8 ng/g-lipid (5-95%tile, 18.4-112.2 ng/g-lipid)、臍帯血総水銀の中央値が 10.0 ng/g (4.3-22.2 ng/g)、出産直後の母親の毛髪総水銀の中央値が 2.0 μg/g (0.9-4.4 μg/g) であった。

### 4. 出生体重に及ぼす影響について<sup>3)</sup>

胎児期における PCB やメチル水銀曝露が出生体重

に及ぼす影響について検証した。男児の平均出生体重は 3,126 g (標準偏差 353 g)、女児は 3,036 g (314 g) であり、男児が女児よりも有意に大きいことから、出生児の性別で層別して解析を行った。重回帰分析の結果によると、交絡要因を調整しても臍帯血 PCB の濃度が高い場合に、男児も女児も出生体重が低下することがわかった。一方で、臍帯血総水銀については、男児のみで曝露レベルが高い場合に出生体重が低下することが示された。

### 5. 曝露影響の大きさ<sup>4)</sup>

本研究の対象者の PCB やメチル水銀の曝露レベルは高くはなく、いわゆる低レベルと考えられる。低レベルの曝露であっても負の影響が観察されたが、その負の影響は決して大きいものではなかった。この影響の大きさは、個人で考えた場合には大きな影響とは言えないが、集団としてみた場合には「無視できない影響」と考える。以上より、胎児期における化学物質の曝露はできるだけ回避するべきであると考えられる。

### 6. 今後の展望

出生体重は、成長過程にある子どもの発達に影響する要因の一つであることが知られており、この子どもたちの発達を追跡して調べることで、今後の発達への影響についても検証する計画である。

また、PCB やメチル水銀の主な曝露源は魚介類であることが知られることから、魚介類の摂取を控えることで曝露は回避することが可能であると考えられる。将来生まれてくる子どもたちの健やかな成長や発達を促すために、今後も研究を続けるとともに、社会にそれを伝えていきたい。

## 文 献

- 1) 佐藤 洋 (2010) 化学的環境は子どもの発達にどのような影響をおよぼすのか、学術の動向, 15(4), 40-45.
- 2) Nakai, K., Suzuki, K., Oka, T., et al. (2004) The Tohoku Study of Child Development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J. Exp. Med.*, 202, 227-237.
- 3) Tatsuta, N., Kurokawa, N., Nakai, K., et al. (2017) Effects of intrauterine exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on birth weight in Japanese male and female newborns. *Environ. Health Prev. Med.*, 22, 39.
- 4) 仲井邦彦 (2013) 魚介類摂取と化学物質ばく露のリスク、脂質栄養学, 22(1), 7-15.