



心血管疾患患者における がん死亡規定因子と性差

及 川 卓 也

東北大学大学院 循環器内科

2018年1月21日に福岡で開催された第11回日本性差医学・医療学会において上記演題で優秀演題賞を受賞したので報告する。

近年、心不全患者は増加の一途を辿り、いわゆる心不全パンデミックが危惧されている¹⁾。特にわが国では虚血性心疾患に伴う心不全が増加しているが、東北慢性心不全登録 (CHART: Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku district) 研究における心疾患患者の死因の変遷をみると、近年心不全患者においてもがんや感染症等の非心血管死亡の割合が増加している²⁾。また、心血管疾患患者や心不全患者は、一般地域住民や心不全未発症患者に比べ、がん発症リスクが高いとの報告もある。しかし、心疾患患者のがん死亡規定因子における性差を検討した報告はない。そこで当科と関連23病院で2006-2010年に症例登録を行い、現在も追跡調査継続中であるCHART-2研究 (N=10,219) に登録された、がん既往のない心疾患患者8843例を対象として検討を行った。すなわちこれらの症例において男女の症例背景の違いを考慮しつつ、がん死亡規定因子に関する性差について検討を行った。

まず対象例全体の平均年齢68歳、女性の比率は31%であった。女性は男性に比べ高齢で(71 vs. 66歳, $P<0.01$)、脈拍が高く(72 vs. 70/分, $P<0.01$)・心不全入院(29 vs. 24%, $P<0.01$)と心房細動(32 vs. 30%, $P=0.048$)の既往が多く、男性はBody mass index (24.4 vs. 23.6 kg/m², $P<0.01$)と拡張期血圧(75 vs. 72 mmHg, $P<0.01$)が高値で、喫煙(62 vs. 14%, $P<0.01$)・糖尿病(38 vs. 33%, $P<0.01$)・心筋梗塞(37 vs. 18%, $P<0.01$)・脳卒中(20 vs. 18%, $P=0.04$)の既往が多かった。全体では加齢(ハザード比(HR)1.10, $P<0.01$)・男性(HR 2.59, $P<0.01$)・心不全入院(HR 1.56, $P<0.01$)・心筋梗塞(HR 1.33, $P=0.02$)・脳卒中(HR 1.38, $P=0.02$)、男性では心不全入院(HR 1.60, $P<0.01$)・心筋梗塞(HR 1.36, $P=0.02$)・脳卒中(HR 1.37, $P=0.03$)の既往、女性では肥満(HR 0.43,

$P=0.02$)ががん死亡規定因子であった。

今回の検討では年齢と性別(男性)のがん死亡規定因子であったが、この結果は我が国全体においても同様であり、心疾患の有無に関わらず、これらはがん死亡と関連すると推察された。さらに男性では、肥満や喫煙・糖尿病の既往が多かったが、これらは心疾患とがんに共通するリスクとして知られ³⁾、このことも男性が予後不良因子である要因の1つであると考えられた。また近年インターロイキン-1 β 阻害薬が心血管疾患とがんに共に抑制したことが報告されており⁴⁾、心血管疾患とがんは炎症という共通の増悪メカニズムを有し、心血管疾患による炎症もがんのリスクとなることが示唆されている。さらに心血管疾患患者の心血管死亡率や重症度は、女性に比べ男性で低いことが知られており、このような慢性炎症の関与を介して男性でがん死亡が増加する可能性が考えられた。

以上が今回の受賞対象となった発表要旨である。最後に今回の発表・受賞にあたりご指導賜りました下川宏明教授、東北心不全協議会の先生方、CHART研究事務局のメンバーに深謝申し上げます。

文 献

- 1) Shimokawa, H., Miura, M., Nochioka, K., et al. (2015) Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur. J. Heart Fail.*, **17**, 884-892.
- 2) Ushigome, R., Sakata, Y., Nochioka, K., et al. (2015) Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan — report from the CHART Studies. *Circ. J.*, **79**, 2396-2407.
- 3) Koene, R.J., Prizment, A.E., Blaes, A., et al. (2016) Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*, **133**, 1104-1114.
- 4) Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., et al. (2017) Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N. Eng. J. Med.*, **377**, 1119-1131.

— ISN Frontiers Meeting 2018 Top 10% Ranked Poster Award —



腎尿細管における ChREBP 活性化が 糖尿病性腎症の進行に関与している

鈴木 歩

東北大学大学院医学系研究科 分子内分泌学分野

研究背景

糖尿病性腎症 (DN) は糖尿病の合併症の 1 つであり、尿中アルブミン排泄量の増加、腎機能障害によって特徴づけられる。近年、高血糖により発現誘導される炭水化物応答配列結合蛋白質 (ChREBP) が本疾患の進行に関与している可能性が報告されている¹⁾。ChREBP は転写因子であり、腎臓以外では肝臓や脂肪組織等で発現し、主に糖代謝や脂質合成に関わる遺伝子発現の調節をしていることが知られている^{2,3)}。しかしながら、腎臓における ChREBP の詳細な発現局在や機能は解明されていなかったため、マウス腎組織や腎臓由来培養細胞を用いてこれらの検討を行った。

結果・考察

レーザーマイクロダイセクション法を用いてマウスの腎組織を糸球体、近位尿細管、腎髄質に分画し、それぞれの ChREBP 遺伝子発現量を定量比較した。その結果、近位尿細管での ChREBP 発現が 3 群間で有意に高値を示した。さらにマウス腎標本を用いた ChREBP の染色の結果でも同様に、近位尿細管での強陽性像が確認された。さらに糖尿病性腎症モデルマウスでは、ChREBP 発現は野生型マウスに対して有意に活性化しており、その程度は糸球体に比べて尿細管でより顕著であった。同時に ChREBP 標的遺伝子の 1 つであるチオレドキシン相互作用蛋白質 (TXNIP) の活性化が確認された。TXNIP は酸化ストレス調節に関係しており、その活性化は細胞障害を引き起こすことが知られている。

この結果を受けて、ヒト腎近位尿細管上皮細胞であ

る HK-2 細胞を用いて、腎近位尿細管での高血糖で活性化される ChREBP と細胞障害について解析を行った。HK-2 細胞に ChREBP を導入し過剰発現させると、TXNIP の活性化と同時に活性酸素種 (ROS) 産生が誘導されることが確認された。ROS の発生は酸化ストレスを引き起こし、細胞死を誘導することから、ChREBP の活性化が腎近位尿細管での機能障害に寄与する可能性が示唆された。

これまで DN に対するアプローチとして、糸球体に着目した研究が多く行われてきたが、本研究では ChREBP 活性化が尿細管障害を引き起こす可能性が示唆された。糸球体障害よりも尿細管障害の方が DN の病態と相関性が高いという報告⁴⁾ もあることから、今回の結果は非常に興味深いものとなった。

文 献

- 1) Isoe, T., Makino, T., Mizumoto, K., et al. (2010) High glucose activates HIF-1-mediated signal transduction in glomerular mesangial cells through a carbohydrate response element binding protein. *Kidney Int.*, **78**, 48-59.
- 2) Kim, M., Krawczyk, S., Doridot, L., et al. (2016) ChREBP regulates fructose-induced glucose production independently of insulin signaling. *J. Clin. Invest.*, **126** (11), 4372-4386.
- 3) Ma, L., Tsatsos, N. and Towle, H. (2005) Direct role of ChREBP-Mlx in regulating hepatic glucose-responsive genes. *J. Biol. Chem.*, **280** (12), 122019-12027.
- 4) Jheng, H., Tsai, P., Chuang, Y., et al. (2015) Albumin stimulates renal tubular inflammation through an HSP70-TLR4 axis in mice with early diabetic nephropathy. *Dis. Model. Mech.*, **8** (10), 1311-1321.

—— 米国 National Academy of Inventors を受賞 ——



For the discovery of Muse cells

出 澤 真 理

東北大学大学院医学系研究科

National Academy of Inventors (NAI) はいくつかある米国 National Academy の中の一つであり、人類と社会に貢献する発見・発明を行い、それが米国特許として登録されていることが条件である。工学から医学までの幅広い自然科学分野が対象となり、NAI フェローの推薦を受けた者の中から選考がなされ、フェロー受賞が決まる。これまでの受賞者の中には34人のノーベル賞受賞者が含まれる。

2018年は日本からは出澤の他に、ノーベル賞を受賞した名古屋大学の天野浩教授と東京大学工学研究科の片岡一則教授も同じく受賞された。受賞式は2018年4月5日にワシントンDC、メイフラワーホテルで行われた。受賞式典では米商務省長官 Andrew Hirshfeld氏(写真右)とNAI会長のPaul Samburg氏(写真左)からメダルと盾、賞状を受け取った。晩餐会はスミソニアン美術館が貸し切りとなって行われた。

今回の受賞の対象となった研究内容はMuse (Multi-lineage-differentiating stress enduring) 細胞の発見である。この細胞はヒト生体に存在する腫瘍性を持たない多能性幹細胞であり、体のあらゆる細胞への分化能、ストレス耐性を特徴とする細胞としては2010年に論文発表され、現在は生体内修復幹細胞として特徴付けられている¹⁾。定常的に骨髄から末梢血に動員されて各臓器に分配され、ミクロレベルで傷害細胞や死んで脱落した細胞を置換し、組織恒常性の維持に関わっている。三菱ケミカルホールディングス傘下の株式会社生命科学インスティテュートが国の承認を得て、心筋梗塞、脳梗塞、表皮水疱症への治験を2018年から実施している。いずれの治験も、血縁者やHLAマッチングを必要とせず「ドナー由来 Muse 細胞の点滴での投与」によるものである。Muse 細胞は胎盤の免疫抑制作用に関連するHLA-Gを発現するため、ドナー由来の細胞であっても血縁やHLA適合、Muse 細胞投与後の長期にわたる免疫抑制剤投与を必要とせず、機

能的細胞として生体内に長期間生存する²⁾。

さらには、Muse 細胞を患部に投与するために原則として外科手術を必要としない。傷害組織から出される警報シグナル(スフィンゴシン-1-リン酸; S1P)に対する受容体を持つため、静脈投与で傷害部位に特異的に集積が可能であることが心筋梗塞、脳梗塞、腎不全、肝傷害などのモデルで示されている²⁾。S1Pは傷害を受けた細胞の細胞膜から積極的に産生され、臓器特異性を越えた普遍性のあるシグナルなので、「多様な疾患を点滴で治療する」というコンセプトが成り立つ。

また投与に先立ち、人為的な分化誘導操作を必要としない。傷害部位に集積・生着すると、多能性を駆逐して組織に応じた細胞に自発的に分化する。「場の論理」に応じた自発的な分化はMuse 細胞の大きな特徴の一つであり、傷害組織を構成する複数種の細胞に同時多発的に分化をし、健常組織に置き換えて修復をする。毛細血管にも分化するため、修復効果が長期間維持される傾向が見られる。

これらの特性からMuse 細胞は「点滴による修復医療」を実現可能とする。点滴で治療が可能になれば、一般医療として普及することが十分可能となる。そうなれば、医療は大きく変わる可能性がある。生体に備わる修復機構を最大限に活用する医療は安全性に優れ、自然の理に叶った治療を可能とする。

文 献

- 1) Kuroda, Y., et al. (2010) Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **107**, 8639-8643.
- 2) Kushida, Y., Wakao, S. and Dezawa, M. (2018) Muse Cells Are Endogenous Reparative Stem Cells. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1103**, 43-68.



肝臓－膵β細胞間神経ネットワークによる 膵β細胞増殖機構の解明

今 井 淳 太

東北大学大学院医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野

1) 肝臓－膵β細胞間神経ネットワーク

肥満などでインスリン抵抗性が生じると、膵β細胞は代償性に増殖しインスリン分泌を増加させることによって血糖値の上昇を抑制する。しかし、この代償反応がどのような機序で起こるのかについては不明であった。我々は以前、このメカニズムとして、肝臓が extracellular-signal regulated kinase (ERK) 経路の活性化を介して肥満を感知し、肝臓からのシグナルが内臓神経求心性線維→中枢神経→迷走神経遠心性線維を介して膵β細胞増殖を亢進するという肝臓－膵β細胞間神経ネットワークが存在することを世界で初めて見出した^{1,2)}。この神経ネットワークの活性化はインスリン欠乏性糖尿病モデルマウスの膵β細胞を増殖させ、糖尿病を改善したことから、この神経ネットワークを制御することで、自己の膵β細胞を増やすことによる膵β細胞増量治療につながる可能性が考えられた。そこで、この神経ネットワークにおいて迷走神経が膵β細胞増殖を誘導するメカニズムの解明を進めた。

2) 肥満時には迷走神経シグナルによって FoxM1 依存性に代償性膵β細胞増殖が起こる

肥満と肝臓 ERK 経路活性化を呈する、ob/ob マウスや高脂肪食負荷マウスの膵島を用いて検討を行ったところ、FoxM1 とその標的遺伝子の発現が著明に増加していた。さらに ob/ob マウスにおいて肝臓－膵β細胞間神経ネットワークを阻害したところ、膵β細胞 FoxM1 経路の活性化と膵β細胞量の増加がほぼ完全に阻害された。さらに後天的かつ膵β細胞特異的に FoxM1 がノックアウトされるマウス (iFoxM1βKO マウス) を作成して検討を行ったところ、ネットワークを“ON”にした場合の膵β細胞増殖の誘導、高脂肪食を負荷して肥満にした場合の代償性膵β細胞増殖の誘導いずれもが著明に阻害された。これらの結果から、肥満状態では、神経ネットワークからの迷走神経シグナルによって FoxM1 依存的に代償性膵β細胞増殖が起こることが明らかになった³⁾。

3) 複数の迷走神経由来神経因子の組み合わせによって膵β細胞増殖が誘導される

これまで膵島に分布する迷走神経からは、迷走神経

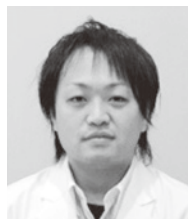
の主要な神経伝達物質であるアセチルコリン (Ach) に加えて adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP), gastrin releasing peptide (GRP) が分泌されることが報告されていた⁴⁾。単離膵島にこれらの因子を作用させたところ、Ach に PACAP または VIP を組み合わせて作用させた際に膵β細胞増殖が誘導された。また、iFoxM1βKO マウスから単離した膵島では、これらの神経因子による膵β細胞増殖効果が有意に阻害された。この結果から迷走神経由来因子は膵β細胞の FoxM1 依存性に増殖を亢進することが明らかになった³⁾。

興味深いことに高脂肪食を負荷したマウスでは、体重が増加する前の負荷わずか1週間で肝臓 ERK が活性化されており、それに伴って膵β細胞の FoxM1 経路が活性化していた⁷⁾。このことから、この神経ネットワークによる膵β細胞増殖制御機構は、将来起こってくる体重増加によるインスリン抵抗性増大、それに伴う血糖上昇を予測的に予防する恒常性維持機構と考えられる。

また、アセチルコリンは Gq 受容体を介して、一方、PACAP や VIP の作用は Gs 受容体を介して膵β細胞に作用することから、我々の結果は膵β細胞において Gs シグナルと Gq シグナルを同時に刺激することで増殖効果が得られる可能性を示している。このメカニズムは神経という解剖学的な特徴を生かして一度に複数の因子を局所にかつ高濃度に作用させることを可能にしており、神経ならではの細胞増殖制御機構を明らかにした結果と考えられる。

文 献

- 1) Imai, J., Katagiri, H., Yamada, T., et al. (2008) Regulation of pancreatic beta cell mass by neuronal signals from the liver. *Science*, **322**, 1250-1254.
- 2) Imai, J., Oka, Y. and Katagiri, H. (2009) Identification of a novel mechanism regulating beta-cell mass: neuronal relay from the liver to pancreatic beta-cells. *Islets*, **1**, 75-77.
- 3) Yamamoto, J., Imai, J. (corresponding author), Izumi, T., et al. (2017) Neuronal signals regulate obesity induced beta-cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nature Communications*, **8**, 1930.



放射線治療における患者の 予後予測システムの開発

勝 田 義 之

東北大学大学院医学系研究科 放射線腫瘍学分野

背 景

放射線治療において腫瘍組織の縮小や正常組織の変位は治療効果の低下を引き起こすため、これらが生じた場合、治療計画の修正が実施される。修正の判断は照射直前に撮影されたCT画像を利用して実施される。この方法は視覚評価であるため、腫瘍組織の縮小や正常組織の変位による治療効果の低下は考慮されないことが問題点である。そこで、我々は照射毎に患者予後を予測できるシステムを開発した。患者予後に基づいた治療計画の修正が可能となるため治療効果の改善が可能となる。

方 法

実投与線量分布の把握と患者予後の予測によって構成される。

(A) 実投与線量分布の把握

まず、コンピューター上で実寸に基づいて描写されたりニアックを照射時の実機と同様に動作させ、CT画像から再構築された患者に向けて仮想的に放射線を射出する(図1(a))。このリニアックは0.25秒間隔で動作できるため、治療時の照射を詳細に再現できる¹⁾。続いて、CT画像と仮想的に射出された放射線に基づいたモンテカルロ線量計算²⁾の実施により、患者解剖での実投与線量分布を三次元で把握する(図1(b))。

(B) 患者予後の予測

予後予測の指標として腫瘍制御確率(Tumor control probability, TCP)および正常組織障害発生確率(Normal tissue control probability, NTCP)を導出する。これは、投与線量と人体影響の関係を表現する放射線人体影響数理モデルの利用により実施できる。本システムでは拡張されたモデル³⁾を利用して三次元で把握された実投与線量分布からTCPおよびNTCPを導出する(図1(c))。

結 果

システムの精度評価は模擬的に立案した5症例の頭頸部放射線治療にて実施した。把握された実投与線量分布の不正確さに起因する予測誤差はTCP、耳下腺および脊髄のNTCPのそれぞれで1.4%、1.8%、0.1%であった⁴⁾。予後予測に要する時間は約20分であった。

考 察

本システムの特徴は、(1)追加の侵襲を伴わない、(2)特殊な設備や器具を必要とせず汎用タイプのリニアックで利用できることにある。このため、多くの医療機関で本研究の活用および治療効果の改善が期待される。早期の臨床導入に向けた課題として、予測精度および線量計算速度の改善が挙げられる。

文 献

1) Katsuta, Y., Kadoya, N., Fujita, Y., et al. (2018) Log

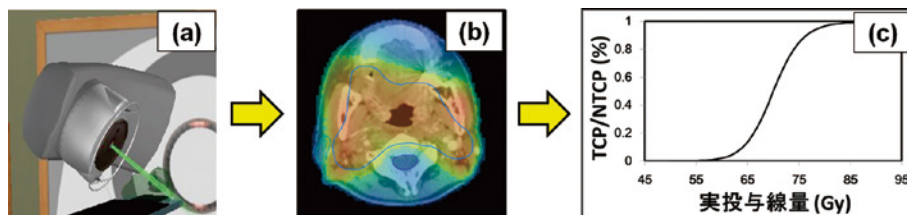


図1 システムの概要

- file-based patient dose calculations of double-arc VMAT for head-and-neck radiotherapy. *Phys. Med.*, **48**, 6-10.
- 2) Katsuta, Y., Kadoya, N., Fujita, Y., et al. (2017) Patient-Specific Quality Assurance Using Monte Carlo Dose Calculation and Elekta Log Files for Prostate Volumetric-Modulated Arc Therapy. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **16**, 1220-1225.
 - 3) Katsuta, Y., Kadoya, N., Fujita, Y., et al. (2017) Clinical impact of dosimetric changes for volumetric modulated arc therapy in log file-based patient dose calculations. *Phys. Med.*, **42**, 1-6.
 - 4) Katsuta, Y., Kadoya, N., Fujita, Y., et al. (2016) Quantification of residual dose estimation error on log file-based patient dose calculation. *Phys. Med.*, **32**, 701-705.

— 宮城県眼科医会 宮城県眼科医会学術奨励賞 —



日本人原発開放隅角緑内障における *CDKN2B-AS1*, *SIX6*, *GAS7* のリスクアレルの臨床的特徴

志 賀 由 己 浩

東北大学大学院医学系研究科 眼科画像情報解析学寄付講座

緑内障はわが国の失明原因第一位の眼疾患となっている。緑内障は多因子疾患と考えられ、遺伝的な要因もリスク要因の一つであることが分かっている。しかし、日本人緑内障患者の遺伝要因の大部分は解明されていない。本研究では、東北メディカル・メガバンク機構の成果に基づいて作られた日本人の遺伝解析ツールであるジャポニカアレイ[®]を用いて、原発開放隅角緑内障 (POAG) 患者における遺伝要因と臨床的特徴の関係を明らかにした。はじめに、POAG 患者 565 人と健常者 1,104 人について、13 遺伝子領域の 20 の遺伝子多型 (SNP) を解析した結果、3 遺伝子領域 (*CDKN2B-AS1*, *SIX6* および *GAS7*) の 8 つの SNP について、強い相関が認められた。そこで、新たに POAG 患者 607 人と健常者 455 人を解析した結果、これら 3 つの遺伝子領域が、緑内障に関係していること

を再確認できた。加えて、これら 3 つの遺伝子領域は、それぞれ異なる臨床的特徴に関連していることを明らかにした。*CDKN2B-AS1* 遺伝子領域は眼圧と血流に相関が見られ、一方、*SIX6* 遺伝子領域は網膜神経線維層の厚さと血流に相関が見られた。また、*GAS7* 遺伝子領域は視神経乳頭の形状と視野について相関が見られた。本研究では、安価で日本人の遺伝解析に最適化されたジャポニカアレイを用いて欧米人緑内障患者で関連が報告されている 3 つの遺伝子領域が日本人緑内障患者でも関連することを明らかとするとともに、これら 3 つの遺伝子領域がそれぞれ異なる臨床的特徴に参与することが初めて明らかとなった。この成果は今後、緑内障の病態解明と個別化医療の一助となる可能性が期待される。



早期胃癌内視鏡的粘膜下層剥離術の根治度基準を 満たさない患者では全例追加外科切除が必要か？ 多施設共同後方視的研究

**Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the
curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early
gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan**

八 田 和 久

東北大学大学院医学系研究科 消化器病態学分野

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は全国的に普及している。胃癌治療ガイドラインでは、早期胃癌 ESD 後の病理結果にて根治度基準を満たさない場合 (内視鏡的根治度 C-2)、リンパ節転移の危険性から追加外科切除が全例で推奨されているが、リンパ節転移患者はこのうちの 5-10% 程度と少ない。このため、内視鏡的根治度 C-2 患者全例に追加手術を行うことは過剰医療となる可能性があるが、一方で、ESD のみで追加治療を行わなかった場合、本来追加外科切除で根治できる患者を救命できなくなる可能性もある。しかし、これまでの研究は全て単施設・少数例のものであり、内視鏡的根治度 C-2 患者の詳細、追加外科切除の妥当性については明らかでなかった。そこで、早期胃癌 ESD 根治度 C-2 に関する多施設共同後方視的研究 (EAST study) を行った。

本研究は国内 19 施設から成る多施設共同週及的研究であり、2000 年～2011 年に早期胃癌 ESD を行った 15,785 例のうち、内視鏡的根治度 C-2 患者を対象とした。第一に、早期胃癌 ESD 根治度 C-2 患者の長期予後、再発危険因子を明らかにした。ESD 後 3 年以上経過観察が可能であった 1,969 例を、治療方針により追加外科切除群 ($n=1,064$)、追加治療無群 ($n=905$) に分類した。追加外科切除患者におけるリンパ節転移率は 8.4% であった¹⁾。全生存率 (5 年 : 92.6% vs 75.2%)、疾患特異的生存率 (DSS) (5 年 : 98.8% vs 97.5%) とともに 2 群間で有意差を認めたが (それぞれ $p < 0.001$, $p = 0.012$)、追加治療無群でも DSS は非常に高かった¹⁾。また、追加治療無群での転移再発危険因子はリンパ管侵襲であった (ハザード比 : 5.23, $p = 0.001$)¹⁾。以上より、早期胃癌 ESD 根治度 C-2 病変

のリンパ節転移リスクを層別化して低リスク患者を同定できれば追加治療無が許容できるオプションの一つとなる可能性があり、今後はスコアリングでの層別化が必要と考えられた。

続いて、早期胃癌 ESD 根治度 C-2 患者のリンパ節転移リスク層別化のため、スコアリングシステム (eCura system) を開発した²⁾。本研究では、development stage と validation stage の 2 期に分けて検討を行い、development stage では早期胃癌 ESD 根治度 C-2 患者のうち追加外科切除患者 ($n=1,101$) を対象 (development cohort) として、リンパ節転移リスク因子から成るリスクスコアリングシステムを作成した。評価因子は、腫瘍径 >30 mm、粘膜下層深部浸潤 (SM2)、組織分化度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、潰瘍 (癒痕)、垂直断端陽性であり、ロジスティック回帰分析よりリスク因子を同定した後に β 回帰係数よりリスク因子の重みづけを行い、リンパ管侵襲を 3 点、腫瘍径 >30 mm、垂直断端陽性、SM2、静脈侵襲を 1 点とした²⁾。また、計 7 点のうち、0-1 点を低リスク、2-4 点を中リスク、5-7 点を高リスクとし (eCura system)、development cohort におけるそれぞれのリスク群のリンパ節転移率は 2.5%、6.7%、22.7% であった²⁾。リンパ節転移は最も強い予後規定因子であるため、validation stage では、3 年以上の経過観察が可能であった早期胃癌 ESD 根治度 C-2 患者 ($n=905$, validation cohort) に eCura system を当てはめ、予後を検討することで内的検証 (internal validation) を行った。その結果、低・中・高リスク群の 5 年 DSS はそれぞれ 99.6%、95.5%、90.1% であり、log-rank test にて 3 群間に有意差を認めた ($p < 0.001$)²⁾。Cox ハザード回帰

分析では、低リスク群に比した中リスク、高リスク群の胃癌死に対するハザード比は 6.11, 16.1 であり、ともに有意に高かった（それぞれ $p = 0.004$, $p < 0.001$ ）²⁾。また、eCura system のモデルの適合度は、C 統計量にて 0.79 であり、中等度の正確性を有していた²⁾。したがって、eCura system は早期胃癌 ESD 後追加治療を行わなかった場合の胃癌死を予測することが可能であり、リンパ節転移予測として妥当なモデルであることが明らかとなった。

EAST study では、これまでで最大の研究の 3 倍以上の症例数の解析により早期胃癌 ESD 根治度 C-2 患者における様々な知見が得られた。特に eCura system は、最新版の胃癌治療ガイドラインに掲載され、早期

胃癌 ESD 後に内視鏡的根治度 C-2 と診断された患者の治療方針決定の一助となっている。

文 献

- 1) Hatta, W, Gotoda, T, Oyama, T, et al. (2017) Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan. *J. Gastroenterol.*, **52**, 175-184.
- 2) Hatta, W, Gotoda, T, Oyama, T, et al. (2017) A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: "eCura system". *Am. J. Gastroenterol.*, **112**, 874-881.

— 日本生化学会東北支部 奨励賞 —



Keap1-Nrf2 系によるストレス応答 メカニズムとその生理的意義

鈴木 隆 史

東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

転写因子 Nrf2 は、生体防御に働く抗酸化蛋白質や異物代謝酵素群の誘導発現を制御し、広く疾患予防に働く¹⁾。Nrf2 は、定常状態では Keap1 によりユビキチン化され、プロテアソームにより急速に分解されるが、ストレス刺激時にはその抑制から逃がれて核に蓄積し、標的遺伝子群の発現を活性化する。Nrf2 活性化による強力な生体防御機能の増強作用は国内外で注目を浴びており、様々な疾患の予防・治療への応用を目指して多くの Nrf2 誘導剤の開発が進んでいる。一方、近年がん細胞において Keap1 あるいは Nrf2 の体細胞性突然変異が多数報告された。このような変異を持つがん細胞では構成的な Nrf2 活性化が引き起こされ抗がん剤耐性能獲得などがん悪性化に働くことが明らかになり、Keap1-Nrf2 システムはがん治療のターゲットとしても期待が高まっている。

Keap1 による多様なストレス感知機構

Nrf2 誘導剤の多くは Keap1 システイン残基を修飾することによって Keap1 の構造変化を引き起こし、Nrf2 のユビキチン化反応を停止すると考えられる。私たちは、Nrf2 はタンパク質量の制御であることを明らかにした²⁾。また、このストレス感知に重要な Keap1 の鍵センサーシステイン残基を明らかにし、Keap1 はストレス刺激に応じて複数のセンサーシステイン残基を使い分け、多様な環境ストレスに対する応答を可能にするを見出した³⁻⁵⁾。私たちは、このマルチセンシング機構は Keap1 分子中のシステイン残基に暗号化されたメカニズムであることから「システイン・コード」仮説と提唱した^{1,5)}。

Nrf2 機能の二面性

私たちはこれまでに Nrf2 活性化は様々な発がんの予防に働くことを報告した。マウス実験により Nrf2 活性化は頭頸部がんの発生や肺がん転移を抑制することを明らかにした^{6,7)}。さらに、ヒト NRF2 遺伝子の制御性一塩基多型が肺がん患者、特にタバコ喫煙者に有意に多いことを見出した⁸⁾。この成果は個別化医療と

Nrf2 の関連について重要な知見を与えた。

一方、様々ながん細胞において Keap1 の体細胞性突然変異が見いだされた。私たちはトランスジェニックマウスを作製し、ヒトがん細胞で見いだされた Keap1 変異が Nrf2 活性化を引き起こし、がん悪性化に寄与することを示した⁹⁾。また、マウス遺伝学を用いて新しい Nrf2 活性化モデルを創出し、腎発生期における Nrf2 活性化が腎性尿崩症を引き起こすことを発見した¹⁰⁾。上記のように、Nrf2 は異なる生理的機能を発揮することから、私たちは「Nrf2 機能の二面性」を提唱した^{1,10)}。

謝 辞

本研究を遂行するにあたりご指導を賜りました医化学分野教授 山本雅之先生、同教室の共同研究者の先生方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Suzuki, T. and Yamamoto, M. (2017) Stress-sensing mechanisms and the physiological roles of the Keap1-Nrf2 system during cellular stress. *J. Biol. Chem.*, **292**, 16817-16824.
- 2) Iso, T., Suzuki, T., Baird, L., et al. (2016) Absolute amounts and status of Nrf2-Keap1-Cul3 complex within cells. *Mol. Cell Biol.*, **36**, 3100-3112.
- 3) Yamamoto, T., Suzuki, T., Kobayashi, A., et al. (2008) Physiological Significance of Reactive Cysteine Residues of Keap1 in Determining Nrf2 Activity. *Mol. Cell Biol.*, **28**, 2758-2770.
- 4) Takaya, K., Suzuki, T., Motohashi, H., et al. (2012) Validation of the multiple sensor mechanism of the Keap1-Nrf2 system. *Free Radic. Biol. Med.*, **53**, 817-827.
- 5) Saito, R., Suzuki, T., Hiramoto, K., et al. (2016) Characterizations of three major cysteine sensors of Keap1 in stress response. *Mol. Cell Biol.*, **36**, 271-284.
- 6) Ohkoshi, A., Suzuki, T., Ono, M., et al. (2013) Roles of Keap1-Nrf2 system in upper aerodigestive tract carcinogenesis. *Cancer Prev. Res.*, **6**, 149-159.
- 7) Hiramoto, K., Satoh, H., Suzuki, T., et al. (2014)

- Myeloid lineage-specific deletion of antioxidant system enhances tumor metastasis. *Cancer Prev. Res.*, **7**, 835-844.
- 8) Suzuki, T., Shibata, T., Takaya, K., et al. (2013) Regulatory nexus of synthesis and degradation deciphers cellular Nrf2 expression levels. *Mol. Cell Biol.*, **33**, 2402-2412.
- 9) Suzuki, T., Maher, J.M. and Yamamoto, M. (2011) Select heterozygous Keap1 mutations have a dominant-negative effect on wild-type Keap1 in vivo. *Cancer Res.*, **71**, 1700-1709.
- 10) Suzuki, T., Seki, S., Hiramoto, K., et al. (2017) Hyperactivation of Nrf2 in early tubular development induces nephrogenic diabetes insipidus. *Nature Commun.*, **8**, 14577.

—— 整形災害外科学研究助成財団 日本シグマックス奨励賞 ——



新規低弾性チタン合金である Ti-Nb-Sn 合金を用いた骨折治療インプラントの開発

上 村 雅 之

東北大学病院 整形外科

骨折は受傷患者に対して疼痛や機能障害をもたらすだけでなく、社会に対しても医療コストや治療期間の休職による経済的損失をもたらす。そのため、早期に適切な骨癒合を得るための骨折治療の意義は大きい。骨癒合を得るには、骨折部の整復状態を維持しながらその一方で適度な骨軸方向の微小な動きを骨折部にもたらす必要がある。この条件を達成するために骨折治療インプラントの金属材料に求められる最適な弾性は明らかになっていない。骨折治療インプラントの金属材料として現在最も広く用いられている Ti (titanium)-6Al (aluminium)-4V (vanadium) 合金の弾性率 (110 GPa) はヒトの皮質骨 (30 GPa) と比較して高値である。インプラントと皮質骨のヤング率の乖離が骨折癒合不全の一因と考えられており、近年、より低いヤング率を有する β チタン合金の開発が進められている。

東北大学金属材料研究所において新たに開発された Ti-Nb (niobium)-Sn (tin) 合金は低いヤング率と優れた骨親和性を有し、さらに加熱処理で剛性とヤング率を調整することが可能な傾斜機能材料である^{1,2)}。Ti-Nb-Sn 合金については骨親和性が Ti-6Al-4V 合金と同等以上であること、また陽極酸化処理により低ヤング率を温存して骨親和性の改善が可能なが報告されている³⁾。低弾性金属材料の骨癒合促進効果を検討するために、著者らは Ti-Nb-Sn 合金を素材とした髓内釘を作成しウサギ脛骨骨折実験モデルを用いて、従来の Ti-6Al-4V 合金と比較して骨折部仮骨の体積が増大し骨癒合を促進すること、骨癒合部の力学的特性が改善することを明らかにした⁴⁾。また、マウス脛骨骨折実験モデルを用いて骨折修復過程における放射線学的、組織学的、分子生物学的解析を行った結果では、加熱、非加熱 Ti-Nb-Sn 合金の髓内釘固定いずれでも骨折治癒過程の軟骨形成および新生層板骨の形成が亢進し、骨形成マーカーである *Col1a1* の発現上昇、軟骨形成マーカーである *Col2a1* および軟骨成熟マーカーである *Col10a1* の早期発現低下が確認された⁵⁾。

以上の結果を踏まえた今後の展望として、同材料から作製したより精度の高いインプラントを用いた実験系で骨折治癒の評価を行うことで、Ti-Nb-Sn 合金が骨折部癒合の改善をもたらす力学的、分子生物学的メカニズムを明らかにし、至適なヤング率の探索を行いたいと考えている。また、申請者が以前に骨折癒合遷延モデルとしての有用性を報告した DAP12 欠損マウスを用いることで⁶⁾、Ti-Nb-Sn 合金の髓内釘で骨折治癒の改善が得られるかの評価が可能となる。これらの研究によって、骨折治療インプラントとしての Ti-Nb-Sn 合金の有用性だけでなく、インプラント特性による骨折部の力学的負荷が治癒過程に影響するメカニズムの解明につながると考えられる。

文 献

- 1) Ozaki, T., Matsumoto, H., Watanabe, S., et al. (2004) Beta Ti alloys with low Young's modulus. *Mater. Trans.*, **45** (8), 2776-2779.
- 2) Matsumoto, H., Watanabe, S. and Hanada, S. (2005) Beta TiNbSn alloys with low Young's modulus and high strength. *Mater. Trans.*, **46** (5), 1070-1078.
- 3) Miura, K., Yamada, N., Hanada, S., et al. (2011) The bone tissue compatibility of a new Ti-Nb-Sn alloy with a low Young's modulus. *Acta. Biomater.*, **7** (5), 2320-2326.
- 4) Kogure, A., Mori, Y., Tanaka, H., et al. (2019) Effects of elastic intramedullary nails composed of low Young's modulus Ti-Nb-Sn alloy on healing of tibial osteotomies in rabbits. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, **107** (3), 700-707.
- 5) Fujisawa, H., Mori, Y., Kogure, A., et al. (2018) Effects of intramedullary nails composed of a new β -type Ti-Nb-Sn alloy with low Young's modulus on fracture healing in mouse tibiae. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, **106** (8), 2841-2848.
- 6) Kamimura, M., Mori, Y., Sugahara-Tobinai, A., et al. (2015) Impaired Fracture Healing Caused by Deficiency of the Immunoreceptor Adaptor Protein DAP12. *PLoS One*, **10** (6), e0128210.



慢性膵炎に対する膵尾側切除術を 付加した Frey 手術

佐 藤 英 昭

東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学

背 景

慢性膵炎の治療は、生活習慣の改善、薬物療法や内視鏡治療などの内科的治療がまず選択されるが、これらが無効な場合は手術の適応がある。当科では慢性膵炎に対して膵頭部の芯抜きと膵管空腸側々吻合を行う Frey 手術を第一選択としている。Frey 術は膵頭部病変や主膵管拡張症例にはよい適応であるが、膵尾部病変の制御が困難な場合がある。実際、膵尾部病変を有する慢性膵炎に対し Frey 手術を行った術後に症状が再燃し、膵体尾部切除術 (DP) を必要とした症例があり、現在は、膵尾部病変を伴う症例には Frey 手術に DP を付加する術式 (Frey+DP) を施行している。

目 的

Frey+DP の安全性、有用性を評価する。

手術手技：膵前面を露出させ、膵尾部を脱転し、膵尾側を切離する。膵切除の範囲は最小限にとどめ、脾臓は可能であれば温存する。膵切離断端にて主膵管を同定し、膵臓の長軸に沿ってこれを膵頭側へ開放し、膵頭部の芯抜きを行う (図 a)。空腸起始部の尾側で空腸を切離・挙上し、長軸に切開して、膵切離断端の主膵管より膵管と空腸の側々吻合を行う (図 b)。空腸は Y 吻合にて再建する (図 c)。

対 象

2005 年 1 月から 2016 年 4 月に当科において慢性膵炎に対し、手術を行った Frey+DP 群 13 例 (D 群) と Frey 群 44 例 (F 群) の成績を比較検討した。



図

結 果

年齢：D 群 52 歳 vs F 群 54 歳 ($p = 0.75$)、性別 (男 * 女)：D 群 (11 例 * 2 例) vs F 群 (38 例 * 6 例) ($p = 0.87$)、術前の疼痛：D 群 (100%) vs F 群 34 例 (70%) ($p = 0.058$) であり、有意な差は認めなかった。手術成績は、手術時間：D 群 372 分 vs F 群 270 分 ($p < 0.01$)、出血量：D 群 675ml vs F 群 314 ml ($p < 0.01$) であり、共に D 群で有意に大きかったものの、術後在院日数：D 群 14 日 vs F 群 16.5 日 ($p = 0.37$)、術後合併症：D 群 2 例 (15%) vs F 群 9 例 (20%) ($p = 0.68$)、であり有意な差は認めなかった。退院時には D 群、F 群とも全例で疼痛は消失していたが、Frey 群 1 例で疼痛の再燃を認め、再手術で DP を施行した (表)。

結 語

Frey+DP の手術成績は、Frey 手術と遜色なく、安全に施行できる。膵尾側病変を伴う慢性膵炎に対し、Frey+DP は有用である。

表

	Frey 単独 (44 例)	Frey+DP (13 例)	p 値
年齢	54.0±8.6	52.0±4.0	0.75
性別 (M:F)	38:6	11:2	0.87
原因 (case)			0.11
-アルコール	38	11	
-特発性	6	1	
-遺伝性	0	1	
術前の疼痛 (case)	34	13	0.06
術前糖尿病有病率 (%)	41	46	0.14
手術時間 (分)	270±39	372±25	<0.01
出血 (mL)	314±242	675±620	<0.01
術後在院日数 (day)	16.5±11.6	14.0±3.0	0.37
C-D IIIa 以上の合併症 (%)	20.5	15.4	0.68
在院死 (case)	1	0	0.58
再手術 (case)	1	0	0.58



Higher Critical Shoulder Angle Increases The Risk of Rotator Cuff Tear

品川 清嗣, 八田 卓久, 井樋 栄二 ほか

東北大学病院 整形外科

【はじめに】 近年, 肩関節疾患に影響を及ぼす因子として, critical shoulder angle (CSA) が注目されており, 欧米人では CSA が大きいと腱板断裂が生じやすいと報告されている^{1,2)}。一方, CSA をアジア人で評価した報告はなく, 腱板断裂との関連は明らかでない。本研究では, 日本人患者の CSA を計測して, 腱板断裂の発症に CSA が危険因子となるかを調査した。

【対象と方法】 2013年1月から2014年12月までに, 当院初診となった50歳以上の肩疾患を有する全患者を対象とした。腱板断裂の有無はMRIもしくは超音波検査で確認し, 腱板断裂群と非腱板断裂群に分類した。CSAは, 単純X線正面像を用いて肩甲骨関節窩の上縁と下縁を結んだ線と肩甲骨下縁と肩峰外側縁を結んだ線でなす角として測定した。また, 対象患者の性別, 身長, 体重, 喫煙歴を調査し, 多変量解析を行った。

【結果】 50歳以上の肩患者347人のうち, MRIもしくは超音波検査を行った患者は295人であり, 腱板断裂群が112人, 非腱板断裂群が183人で, 平均年齢はそれぞれ70歳, 64歳だった。CSAの検者内信頼性は0.97(95%CI, 0.96-0.98), 検者間信頼性は0.94(95%CI 0.90-0.96)だった。平均CSAは腱板断裂群で33.9°, 非腱板断裂群で32.2°だった。多変量解析では, 腱板断裂はCSAが大きいほど有意に増加し(オッズ比, 1°あたり1.08; $P=0.014$)。また年齢が上がるにつれ有意に増加した(オッズ比, 10歳あたり1.95; $P, 0.001$)。性別, 喫煙歴で有意差はなかった。

【考察】 CSAと腱板断裂の関連性について, BlonnaらはCSAが34°以上では腱板断裂のオッズ比が1.7であると報告し²⁾, Moorらは35°以上の症例では84%で腱板断裂がみられると報告している¹⁾。生体力学研究においても, GenderらはCSAが小さいと三角筋起始部における三角筋の収縮方向が主に内側に向くため棘上筋力が小さくても肩甲上腕関節の安定性を維持で

きるのに対し, CSAが大きくなるにつれ三角筋の収縮方向が頭側に向くため肩甲上腕関節の安定性を維持するために棘上筋がより働くため変性を生じやすい点を報告しており³⁾, MoorらはCSAが大きく三角筋の収縮方向が頭側に向くことにより上腕骨頭が腱板を圧迫しやすくなり腱板断裂が生じやすいことを報告している⁴⁾。本研究でもCSAが大きいたことが腱板断裂の危険因子であることが証明された。また, Moorらは欧米人を対象としCSAが30°から35°までは腱板断裂や原発性肩関節症が少ないことを報告したが³⁾, 本研究では腱板断裂群, 非腱板断裂群ともにその範囲内であり, アジア人と欧米人での人種間の違いと考えた。本研究の限界は, 後ろ向き研究であること, 症状のある患者のみが対象であったことである。

【結論】 CSAは腱板断裂の危険因子と考えられた。

文 献

- 1) Moor, B.K., Bouaicha, S., Rothenfluh, D.A., et al. (2013) Is there an association between the individual anatomy of the scapula and the development of rotator cuff tears or osteoarthritis of the glenohumeral joint? A radiological study of the critical shoulder angle. *Bone Joint J.*, **95-B**, 935-941.
- 2) Blonna, D., Giani, A., Bellato, E., et al. (2016) Predominance of the critical shoulder angle in the pathogenesis of degenerative disease of the shoulder. *J. Shoulder Elbow. Surg.*, **25**, 1328-1336.
- 3) Gerber, C., Snedeker, J.G., Baumgartner, D., et al. (2014) Supraspinatus tendon load during abduction is dependent on the size of the critical shoulder angle : a biomechanical analysis. *J. Orthop. Res.*, **32**, 952-957.
- 4) Moor, B.K., Kuster, R., Osterhoff, G., et al. (2016) Inclination-dependent changes of the critical shoulder angle significantly influence superior glenohumeral joint stability. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*, **32**, 268-273.



逐次近似再構成による CT 画像の SSP : 低 CNR 条件での三種の IR の挙動実態

森 一 生

東北大学 医用画像工学分野

掲題 (①とする) は第 22 回 CT サミットにおいて他の二演題 ②③ とセットで発表したものである。単独では①の意義がわかりにくく、②や③も多少含めて説明する。(なお、①の詳細は別途論文化されている。)

X 線 CT の画像再構成法として近年は逐次近似法 (iterative reconstruction, IR) が隆盛で、標準的な filtered backprojection (FBP) より高画質で大幅に被曝線量を低減できるとされる。この画質評価は重要であるが、IR の画質は被写体依存の非線形挙動をするので、容易ではない。臨床での読影タスクを考慮して低めのコントラスト信号比 (contrast-to-noise ratio, CNR) で物理指標を計測し、それに基づき検出能指標を評価するのがバイブル的な画質評価法で、多数の評価論文は全て IR の優位性を支持している。しかしそれらは評価法のいくつかの問題から過大評価と思われる。問題の一つが、スライス厚 (slice sensitivity profile, SSP) の看過である。IR では低コントラスト構造についての SSP が肥大する (体軸方向にボケる、スライスが厚くなる) 可能性がある。厚ければ低雑音は当然で、それは FBP でも画像処理で容易に実施できるコスメであり、再構成法の優劣とは関係ない。IR と FBP の比較には SSP の土俵の違いを糺す必要がある。まずは低 CNR で SSP を把握しなければならず、これが①である。

①では、三種の代表的な IR 法 (C 社の ADR-3D と FIRST, G 社の ASiR-V) の SSP の挙動詳細を明らかにした。このために開発した計測法は概略次のようなものである。テスト被写体は低コントラストのプラスチック薄板であり、板の体軸方向のボケが SSP である。多種の板によるマルチコントラストとした。技術的ポイントはいくつかあるが、低 CNR での最大の難関は、画像上ではボケの観測以前に板それ自体が不明瞭なことである。これは、適切なモデル関数を用い

て多数の画像を回帰分析することで解決した。そして、超低 CNR 条件でも正確な SSP が得られる事を検証した。調査結果としては、3 種の IR のいずれも、低 CNR で SSP が顕著に肥大した。通常の測定で得られる SSP の 4 倍以上に厚くなる場合すら確認された。また、FIRST では板の信号量 (SSP の積分値) が顕著に低下し、FBP で明瞭な板が FIRST で視認不能となる現象が確認された (臨床の抹消構造が消失しかねない問題であり、この現象の指摘が受賞理由であろう)。低 CNR での SSP 肥大の挙動は、三者三様であり、ADR-3D では雑音レベル依存でコントラスト非依存、FIRST はコントラスト依存で雑音非依存、ASiR-V は雑音とコントラストの双方に依存、であった。重要な知見として、コントラストで SSP が変わる ASiR-V と FIRST のいずれも、ある程度以下のコントラストでは SSP の肥大程度は飽和した。この飽和をとらえることが調査の主目的であった。飽和した SSP は被写体コントラストが 0 の雑音領域の SSP を表しているからである。これで SSP 肥大の代償による雑音低減効果を算定できる。

同時発表の②では、IR と FBP の画質比較にあたり SSP の土俵を揃える具体法を示した。すなわち、SSP 肥大の代償に伴って得られる雑音低減ファクタの算出法を示した。

同時発表の③が集大成で、検出能が真に問われるような視認性不良の被写体 (現状のバイブル的评价法では扱えない) について、三種の IR の検出能指標を FBP と対比した。SSP の土俵の違いは、上記①と②による雑音低減ファクタを検出能指標に算入することで解消した。その結果、三種の IR のいずれも検出能は FBP と同程度以下で、IR で本質的な画質向上は無い、線量は減らせないという、現状のバイブル的评价法とは全く違う (しかし我々の予期していた) 結論となった。



超音波透過法を用いた非侵襲誤嚥検出技術の開発

原 陽 介

東北大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野
 東北大学大学院医工学研究科 健康維持増進医工学研究分野

背景

摂食・嚥下障害は現在の高齢化が進む我が国では大きな社会的課題である。特にハイリスク患者にとって、ベッドサイドで誤嚥の発生を把握しながら安全に食事を管理する方法が無く、早期の経口摂取訓練の遅延に繋がっている。この課題を解決することで入院期間を短縮し、経口摂取自立を促進し、QOLの大幅な低下を伴う胃瘻造設を予防できる。経口摂取訓練の早期化を図るための有望な手段の1つが、超音波を用いた非侵襲的誤嚥検出技術である。

Bモード超音波を用いた過去の誤嚥検出臨床研究¹⁾では誤嚥検出感度が64%、特異度が84%であった。超音波は空気の影響を反射するため、反射波を受信するエコー法では喉頭の後壁に付着した誤嚥物を描出できず、これが検査精度の低下に繋がった可能性があると考えられる。我々はこの仮説を検証するために、超音波透過法を用いて喉頭の後壁の誤嚥物を高精度に検出する検出技術を開発し、実証を試みた。

方法および結果

1. 超音波透過法を用いた誤嚥検出の原理

喉頭の後壁に位置する誤嚥物による受信信号の波形変化を測定するために、超音波透過法に着目した(図1)。気道内腔に付着した誤嚥物は、気道軟骨の付着部位を通過する超音波伝播特性を変化させる。誤嚥物の有無によって変化する、気道軟骨を通過する超音波伝播特性の差分信号を計算することで、透過超音波を用いて誤嚥の発生が検出できると考えられる。

2. 2次元コンピュータシミュレーションによる信号強度の測定

嚥下障害患者の頸部のX線CT画像に基づき、コン

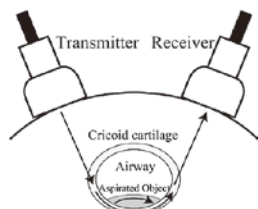


図1 超音波透過法を用いた手法のシエマ

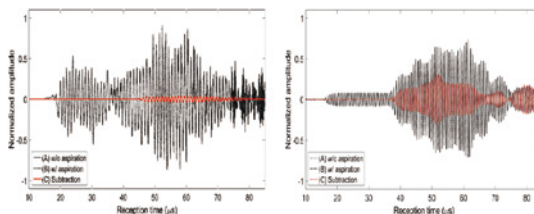


図2 コンピュータシミュレーション(左)、ブタ喉頭を用いた実験(右)による信号強度の測定

ピュータシミュレーションを行った。喉頭の後壁に付着した誤嚥物は、元の受信信号の波形との差分で最大4.3%の振幅の変化をもたらした。

3. ブタ喉頭を用いた信号強度の測定

ブタ喉頭摘出標本を使用した実験を行った。1ペア(送信素子と受信素子)の直径15mmの超音波素子を輪状軟骨の左右から挟むように設置して20V(peak-to-peak)、1.5MHzのバースト波を発生させ、カテーテルで水を喉頭後壁に注入しながら受信信号を記録した。元の受信信号の波形との差分で最大43.3%の振幅の変化をもたらした。

考 察

超音波透過法を用いた本手法は有望な誤嚥検出技術である。今後の展望として、生体に近い条件での実証実験が必要である。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり御指導を頂いた、東北大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 香取幸夫教授、医工学研究科 出江紳一教授、永富良一教授、芳賀洋一教授、西條芳文教授、株式会社マリ 瀧宏文先生、奥村成皓様、その他共同研究者の方々に深謝致します。

文 献

1) Miura, Y., Nakagami, G., Yabunaka, K., et al. (2016) Detecting pharyngeal post-swallow residue by ultrasound examination: a case series. *Med. Ultrason.*, 18, 288-293.



乳癌におけるエストロゲン受容体の可視化

岩 渕 英里 奈

東北大学大学院医学系研究科 病理診断学分野

背景

悪性腫瘍は本邦における死亡原因の多くを占める疾患であり、その中でも乳癌は女性の罹患率が高い腫瘍である。乳癌治療の代表的なものに内分泌療法があり、その治療標的の一つであるエストロゲンレセプター (ER: estrogen receptor) は、乳癌の増殖に大きく関与する。ERには α と β の2つのアイソフォームが存在し、ダイマーを形成して作用することが知られている。乳癌の病理組織診断において通常ER α のタンパク発現は乳癌組織上で免疫組織化学により評価するが、ダイマーの発現やそのパターンを病理組織標本上で確認することはできなかった。そこで本研究では、近接する二分子 (<40 nm) を組織上で評価することのできる近接ライゲーションアッセイ (PLA: proximity ligation assay) 法を用いて、ERのダイマー発現とそのパターンを病理組織標本上で可視化することを目的とした。また、超解像顕微鏡を用いて近接するタンパクの解析を行い、PLA法でのダイマー検出との比較検討も行った。

方法・結果

まず初めに、乳癌培養細胞を用いて2種類のERの抗体を用いたPLA法を行い、ERのダイマーを示す

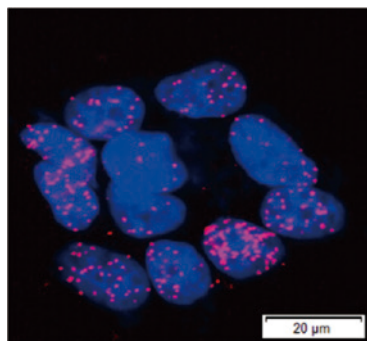


図1. MCF-7におけるE2によるER α ホモダイマーの発現誘導

ドットを蛍光顕微鏡にて検出した。ERのagonist/antagonistをエストロゲン依存性の増殖を示すMCF-7に添加し、それぞれの薬剤がERのダイマー形成に及ぼす影響について、PLA法を用いて可視化した。その結果、10 nM E2 (エストラジオール) ではER α ホモダイマーの発現誘導が認められたが (図1)、10 nM E2と1 μ M ICI 182,780の同時添加、および10 nM E2と5 μ M 4-Hydroxytamoxifenの同時添加ではER α ホモダイマーの発現上昇は認められなかった。次に、MCF-7同様にエストロゲン依存性の増殖を示すT-47D、および非依存性のMDA-MB-231の3種類を用いてE2を添加しダイマーの形成を誘導した。その結果、10 nM E2によりMCF-7とT-47Dでは核内にER α ホモダイマー (α/α)、およびERヘテロダイマー (α/β) の発現が認められたが、MDA-MB-231ではダイマーの発現は認められなかった。次に、超解像顕微鏡を用いてER α タンパクにおけるER α ダイマーの発現割合を算出した。その結果、MCF-7では23.0%、T-47Dでは13.4%のER α タンパクがER α ホモダイマーを形成していることが分かった。これはPLA法のダイマー発現パターンと同様の傾向を示していた。同様に、ER α/β ヘテロダイマーの検出パターンもPLA法と超解像顕微鏡では同様の傾向を示すことが分かった。さらに、乳癌組織25例を用いてPLA法を施行し核内のダイマーのドットの面積を計測し、バイオマーカーとの関連を検討した。その結果、乳癌細胞1個当たりのER α ホモダイマーの割合はER α 、PgR (progesterone receptor) のLI (labeling index) と有意な正の相関を示し、Ki67のLIとは有意な負の相関を示した。

結 語

本研究により初めてERのダイマーを病理組織標本上で可視化し、評価することに成功した。ERダイマーの乳癌組織における発現意義を明らかにすることで、そのパターンの解析が乳癌診断に貢献できる可能性が示唆された。



ヒト胎盤発生への細胞運命決定機構の解明 ～人工 TS (iTS) 細胞の作製～

樋 浦 仁

東北大学大学院医学系研究科

哺乳類の受精卵は、受精後細胞分裂を繰り返しながら、子宮内に着床する。この過程で受精後最初の細胞運命の決定が生じ、内部細胞塊 (Inner cell mass: ICM) と栄養外胚葉 (Trophectoderm: TE) からなる胚盤胞が形成される。ICM の細胞は、将来胎児側の構成細胞へと分化し、TE は胎盤の主要な構成細胞である栄養膜細胞 (トロフォブラスト) へと分化する。至適な培養条件下で、ICM からは胚性幹 (Embryonic stem: ES) 細胞を、TE からは栄養膜幹 (Trophoblast stem: TS) 細胞が樹立できる。マウスでは 1981 年に ES 細胞が¹⁾、1998 年に TS 細胞が樹立された²⁾。ヒトでも、1998 年に ES 細胞の樹立が報告され³⁾、2018 年には、我々は TS 細胞の樹立を報告した⁴⁾。

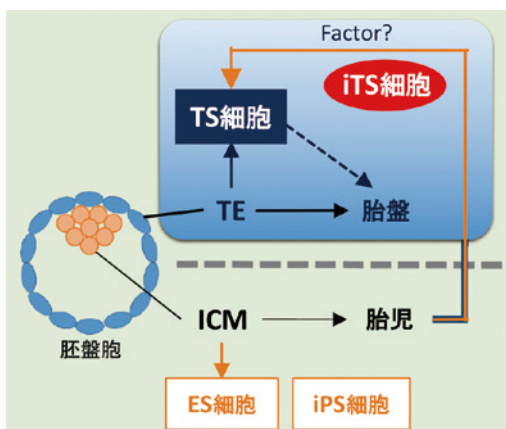
また、マウスでは、ICM と TE の運命決定や維持に関わる転写因子が多数同定されている⁵⁾。興味深いことに、TE 特異的に発現する転写因子の一部を ES 細胞に導入すると、TS 細胞への分化転換が誘導される。この分化転換系を活用することによって、Cdx2, Elf5, Eomes, Ets2, Gata3, Tfap2c などの転写因子

が TE への運命決定において重要な役割を担うことが明らかとなった⁶⁾。さらに、最近になって、マウスの線維芽細胞に *Eomes*, *Gata3*, *Tfap2c* を導入することで、人工 TS (iTS) 細胞を誘導できることが示された^{7,8)}。

しかし、倫理的・技術的な問題から、ヒト着床前胚における細胞の運命決定機構はほとんど解明されていない。本研究では、ヒト TE への運命決定を制御する最上流の転写因子を同定することを目的に、ヒト iTS 細胞の作製を行う。

文 献

- 1) Evans, M.J. and Kaufman, M.H. (1981) Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*, **292**, 154-156.
- 2) Tanaka, S., Kunath, T., Hadjantonakis, A.K., et al. (1998) Promotion to trophoblast stem cell proliferation by FGF4. *Science*, **282**, 2072-2075.
- 3) Thomson, J.A. (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, **282**, 1145-1147.
- 4) Okae, H., Toh, H., Sato, T., et al. (2018) Derivation of Human Trophoblast Stem Cells. *Cell Stem. Cell*, **22**, 50-63.
- 5) Niwa, H., Miyazaki, J.I. and Smith, A.G. (2000) Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. *Nat. Genet.*, **24**, 372-376.
- 6) Niwa, H., Toyooka, Y., Shimosato, D., et al. (2005) Interaction between Oct3/4 and Cdx2 determines trophoblast differentiation. *Cell*, **123**, 917-929.
- 7) Benchetrit, H., Herman, S., Van Wietmarschen, N., et al. (2015) Extensive nuclear reprogramming underlies lineage conversion into functional trophoblast stem-like cells. *Cell Stem. Cell*, **17**, 543-556.
- 8) Kubaczka, C., Senner, C.E., Cierlitz, M., et al. (2015) Direct induction of trophoblast stem cells from murine fibroblasts. *Cell Stem. Cell*, **17**, 557-568.



本研究の概要

— 長陵医学振興会 医学研究助成 (医学研究助成金 B) —



Runx1 エンハンサー陽性細胞の肝臓における 幹細胞機能の解析

山 村 明 寛

東北大学病院総合外科 (肝・胆・膵外科)

この度は長陵医学振興会の研究助成をいただきまして、誠にありがとうございました。大変光栄であると同時に、今後有意義な研究成果を上げていかなければいけないという身の引き締まるような思いでいます。ここに簡単ですが、私のこれまでの研究経過と今後の展望をお話しさせていただきます。

私は Runx1 という遺伝子に着目し、このエンハンサー領域 (eR1) の活性が、多様な臓器で幹細胞をマークすることができるということに関して研究を進めてきました。eR1 についてはシンガポール大学の共同研究グループより造血幹細胞においてその活性が認められることが初めて報告され¹⁾、その後我々のグループよりこの eR1 の活性が胃の幹細胞をマークし、さらに胃癌の起源にもなりうる可能性があることを報告しました²⁾。

この eR1 活性細胞から分化する細胞を蛍光色素で標識して追跡する細胞系譜追跡法 (Lineage tracing) という方法を用いて、他の様々な臓器で eR1 活性細胞より分化する細胞の分布を観察すると、血液及び胃以外でも多くの臓器で eR1 活性細胞から組織構築が行われていることがわかりました。つまり、eR1 活性細胞が全身の各種臓器で幹細胞として機能している可能性が示唆されました。

その中で今回我々は、肝臓の組織再生に注目しました。マウスを用いた Lineage tracing にて、eR1 活性細胞およびそこから分化した細胞を蛍光色素で標識すると、まず eR1 活性細胞は肝内の胆管上皮に存在して

いることがわかりました。このマウスを 1 年後まで観察すると、この eR1 活性細胞から分化した細胞によって、胆管や肝細胞などが構築されていることが示されました。さらに、eR1 活性細胞を標識した状態で胆管細胞からオルガノイドを培養すると、蛍光色素陽性細胞で構成されたオルガノイドが形成されました。Lineage tracing により、幹細胞としての機能である Self renewal および Pluripotency が示され、またオルガノイドという幹細胞培養における機能が示されたことより、eR1 が肝臓の幹細胞をマークしている可能性が示唆されました。これまで、肝臓の幹細胞は明らかになっておらず、肝臓の再生機序を理解する上で大きく役立つものと期待しています。

今後はさらに幹細胞としての機能やその維持機序を明らかにするとともに、肝損傷時の肝再生における役割を解析していく予定で、現在準備を進めているところです。新たな知見が報告できるように尽力していくつもりです。この度は誠にありがとうございました。

文 献

- 1) Ng, C.E., Yokomizo, T., Yamashita, N., et al. (2011) A Runx1 intronic enhancer marks hemogenic endothelial cells and hematopoietic stem cells. *Stem. Cells.*, **28**, 1869-1881.
- 2) Matsuo, J., Kimura, S., Yamamura, A., et al. (2017) Identification of Stem Cells in the Epithelium of the Stomach Corpus and Antrum of Mice. *Gastroenterology.*, **152**, 218-231. e14.

— 長陵医学振興会 医学研究助成 (医学研究助成金 B) —



もやもや病の病態研究 —疾患感受性遺伝子 *RNF213* 遺伝子機能解析と 臨床検体を用いた病原性細胞の同定—

田 代 亮 介

東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野

もやもや病は、頭蓋内内頸動脈終末部に慢性進行性の狭窄をきたし、側副血行路として脳底部に異常血管網(脳底部もやもや血管)が形成される疾患である。小児、若年成人における脳梗塞および脳出血をきたす原因疾患である。脳血管撮影所見において、脳底部もやもや血管がたちのぼる煙のように“もやもや”とみえたことから、本学脳疾患研究施設脳神経外科教室初代教授である鈴木二郎教授が“もやもや病”と命名し¹⁾、現在世界中でももやもや病の名称が用いられている。

疾患概念の確立から約半世紀が経過するが、その病態解明は困難を極めている。もやもや病は、我が国をはじめ東アジアに比較的多く見られる疾患であり、家族歴を有する症例が10-15%程度存在することから遺伝学的要因の関与が研究されてきた。本学では呉繁夫教授(小児科)との共同研究によりもやもや病患者の全ゲノム解析を行い、2011年に第17番染色体長腕に存在するring finger protein (*RNF213*) 遺伝子変異 *RNF213* p.R4810K を疾患感受性遺伝子と同定した²⁾。

RNF213 は当初未知のタンパクとして同定されたが、AAA⁺ ATPase domain と ring finger domain の2つのドメインを有することが明らかとなった。AAA⁺ ATPase domain は ATP との結合および加水分解サイクルを通じて、ATP のリン酸結合の化学エネルギーを物理エネルギーの変換させタンパクの高次構造を変化させると報告されている。また、ring finger domain は、タンパクの分解に関わる E3 ligase 機能を有する。このように、*RNF213* は生体内で多様な機能を有するが、もやもや病発症との因果関係は明らかとなっていない。実際、我々の研究グループでは、*RNF213* 遺伝子ノックアウトマウス、およびヒト p.R4810K のオーソログ p.R4757K を強制発現したトランスジェニックマウスを作製し解析を行ったが、もやもや病の表現型は再現できなかった^{3,4)}。

遺伝学的要因のみならず、慢性炎症の存在、血管内

皮細胞や血管平滑筋細胞の異常等多様な要因が複合的に積み重なって頭蓋内血管の狭窄性変化をきたすと考えられており、我々は、*RNF213* 遺伝子の機能解析を進めると同時に他要因の関与を解明することがもやもや病の病態解明に必要であると考えた。もやもや病は、自己免疫疾患との併発が多いこと、さらに *RNF213* 遺伝子ノックアウトマウスにおいて制御性 T 細胞の減少を認めることから³⁾、免疫寛容の破綻に起因する慢性炎症の存在が、もやもや病における血管狭窄性変化の形成に重要な役割を果たしていると考えた。

そこで、本研究ではもやもや病患者における免疫寛容機構の破綻を解析するために、もやもや病患者の末梢血を採取し、血中免疫細胞分画、*HLA* 遺伝子座、T 細胞における遺伝子発現プロファイルを解析した。長陵医学振興会の御支援により解析を進めることができましたこと、この場を借りて御礼申し上げます。

文 献

- 1) Suzuki, J. and Takaku, A. (1969) Cerebrovascular “moyamoya” disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch. Neurol.*, **20**, 288-299.
- 2) Kamada, F., Aoki, Y., Narisawa, A., et al. (2011) A genome-wide association study identifies *RNF213* as the first moyamoya disease gene. *J. Hum. Genet.*, **56**, 34-40.
- 3) Kanoke, A., Fujimura, M., Niizuma, K., et al. (2015) Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histological analysis in mice with the R4859K mutation of *RNF213*, the susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res.*, **1624**, 497-505.
- 4) Sonobe, S., Fujimura, M., Niizuma, K., et al. (2014) Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-T magnetic resonance angiography and hisopathological analysis in mice lacking *RNF213*: a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res.*, **1552**, 6.



肝門部領域胆管癌において腹腔洗浄細胞診を 検討する意義はあるか

中 川 圭

東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野

【背景】 本邦でのがん全体での 10 年相対生存率は男性 66%, 女性 75% である。肝門部領域胆管癌を含めた胆道癌の 10 年相対生存率は男性 19%, 女性 16% と報告されており¹⁾, 胆道癌は予後不良の難治癌である。これら胆道癌の標準治療は切除可能であれば根治的切除, 切除が困難であれば化学療法の実施であり, 切除可能かの判断以外治療に選択の余地がない。一方で肝門部領域胆管癌は根治企図に大量肝切除・肝臓同時切除等の高侵襲術式が必要で, これら術式の 90 日死亡率はで 4.6 ~ 10.3% と報告されている。臍癌や遠位胆管癌の術式の 0.5 ~ 1.7% という報告に比べ著しく高い²⁾。

【目的】 根治をもとめることと, 侵襲を軽減し安全性を高めることに互いのバランスをふまえた手術適応の判断が必要である。臍癌では MDCT (Multi Detector row Computed Tomography) 等の画像から血管接触の程度で切除可能性を評価する事が取扱い規約でも掲げられているが, 肝門部領域胆管癌の手術の適応ははまだ施設により判断が異なる。

侵襲に見合った肝門部領域胆管癌の治療適応を選出する目的で, 2006 年から 2015 年に当科を受診した肝門部領域胆管癌症例 296 例 (非切除 101 例・腹腔洗浄細胞診を施行した切除症例 195 例) を初診時からの予後で検討した。

【結果】 腫瘍因子でリンパ節転移 (N 因子) につい

て検討した。切除例の pN0・pN1・遠隔リンパ節転移 (pM1 (LYM)) と非切除で検討すると, 初診日からの中央生存期間 (MST) はそれぞれ 71.9, 39.7, 16.6, 16.7 ヶ月であった (図 1)。pM1 (LYM) 切除例と非切除の予後は同等で, pN0, pN1, 非切除の 3 群に有意差を認めた ($p < 0.0001$)。

手術因子 (R 因子) で pR0, pR1, pR2 と非切除を比較した。MST は 51.4, 30.7, 25.0, 16.7 ヶ月で, pR0, pR1, 非切除の 3 群間に有意差を認めた ($p < 0.0001$)。

術前診断 (cT, cN 等) を用いて全体での予後因子を解析すると, pM1 (LYM) (オッズ比 3.32, $p < 0.0001$), 腹水細胞診陽性 (3.99, $p = 0.0002$), cT34/cT12 (2.00, $p = 0.0003$), 切除企図なし (6.93, $p = 0.0050$) が候補であった。

腹水細胞診陽性例 (16 例) に, 腹膜播種 12 例 ($p < 0.0001$), 肝転移 2 例 ($p = 0.2749$), 遠隔転移リンパ節転移 4 例 ($p = 0.0693$) が含まれた (重複有り)。

【考察】 遠隔リンパ節転移・腹膜播種等の遠隔転移症例に対する根治手術が妥当でないことは報告されており, 今回の切除例・非切除例の検討からも同じ結論が導かれた。今回の探索的検討で腹水細胞診が予後不良因子である可能性が考えられた。腹腔洗浄細胞診陽性は潜在的腹膜播種症例を検知する可能性がある。

侵襲の大きな肝門部領域胆管癌では, 癌遺残の無い pR0 を目指した精査・術式選択が重要であると同時に, 開腹時腹水細胞診陽性または大動脈周囲リンパ節陽性例を非切除とし, 化学療法施行後の Conversion 切除を企図することが治療戦略の一つとして提案できる。

文 献

- 1) Ito, Y., Miyashiro, I., Ito, H., et al. (2014) Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Science*, **105**, 1480-1486.
- 2) Otsubo, T., Kobayashi, S., Sano, K., et al. (2017) Safety-related outcomes of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery board certification system for expert surgeons. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, **24**, 252-261.

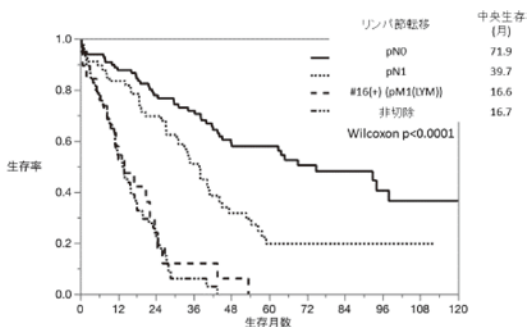


図 1. リンパ節転移の有無と予後
リンパ節転移症例の予後は不良で, さらに pM1 (LYM) の切除例と非切除の予後は同等であった。

— 日本血液学会奨励賞（平成 30 年度） —



環境変化に応じて造血分化が 変化する仕組みの解明

加 藤 浩 貴

東北大学大学院医学系研究科 血液免疫病学分野・生物化学分野

私たちの体の中で、造血細胞は日々産生され続けています。なかでも赤血球やミエロイド系細胞（マクロファージや顆粒球などの自然免疫細胞）はリンパ球系細胞と比較して非常に多く産生されています¹⁾。赤血球とミエロイド系細胞は共通の前駆細胞から分化すると考えられており²⁾、その分化は環境の変化に応じて適切に調整される必要があると考えられます。例えば、感染症ではミエロイド系細胞の造血が促進し、病原体の排除に貢献している一方で、炎症が遷延した場合には二次性貧血の原因になると考えられます。しかし、赤血球やミエロイド系細胞の分化が環境変化に応じてどのように変化し、その異常が貧血などの病態形成に関与しているのかについては不明な点が多く残っていました。

私たちは以前、転写因子 Bach1 及び Bach2 (Bach 因子群) が、リンパ球系細胞の前駆細胞でミエロイド系細胞の分化に必要な遺伝子 (ミエロイド遺伝子) を抑制して適切なリンパ球系細胞の分化を支持していることを報告していました^{3,4)}。今回私たちは、これらの因子が赤血球とミエロイド系細胞の共通の前駆細胞でもその分化の方向を決定する上で重要な役割を果たしている可能性を考え、Bach1, Bach2 二重欠損マウスの表現型解析や造血幹細胞・前駆細胞の移植実験などを行いました。その結果、Bach 因子群の発現がリポ多糖 (LPS) やヘム刺激などの感染性刺激で抑制されることと、Bach 因子群は赤血球とミエロイド系細胞の共通の前駆細胞でミエロイド系遺伝子や炎症関連遺伝子の発現を抑制していることを明らかにしました。従って、感染性刺激で Bach 因子群が抑制されることが Bach 因子群によるミエロイド遺伝子の抑制を解除してミエロイド系細胞の分化を促進し、逆に赤血球の分化は抑制すると考えられました⁵⁾。興味深いことに、代表的な造血器腫瘍の一つである骨髄異形成症

候群に対する複数のコホート解析から、骨髄異形成症候群では Bach 因子群の発現が抑制されていることが明らかとなり、これが本疾患の特徴的な病態の一つである貧血や炎症などの原因の一つとなっている可能性が考えられました。

Bach 因子群は、造血細胞が生体の恒常性を維持するために、環境変化に応じてその分化方向を前駆細胞レベルで調整する際に重要な転写因子の一つであると考えられました。また、Bach 因子群の機能異常が造血疾患の病態に関与しうると考えられました。今回の研究は環境変化に応じて赤血球とミエロイド系細胞の分化が変化する仕組みの一端を解明したもので、これらの機構に関する更なる研究が難知性貧血などの治療の難しい貧血に対する新しい治療法の開発につながることを期待されます。

文 献

- 1) Katrin, B., Kay, K., Melania, B., et al. (2015) Fundamental properties of unperturbed haematopoiesis from stem cells in vivo. *Nature*, **518**, 542-546.
- 2) Akashi, K., Traver, D., Miyamoto, T., et al. (2000) A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature*, **404**, 193-197.
- 3) Itoh-Nakadai, A., Hikota, R., Muto, A., et al. (2014) The transcription repressor Bach2 and Bach1 promote B cell development by repressing the myeloid program. *Nature Immunology*, **15**, 1171-1180.
- 4) Itoh-Nakadai, A., Matsumoto, M., Kato, H., et al. (2017) A Bach2-Cebp Gene Regulatory Network for the Commitment of Multipotent Hematopoietic Progenitors. *Cell Reports*, **18**, 2401-2414.
- 5) Kato, H., Itoh-Nakadai, A., Matsumoto, M., et al. (2018) Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage 'choice' to cause anemia. *Nature Immunology*, **19**, 1059-1070.

— 日本人類遺伝学会第 63 回大会 大会最優秀口演賞 —



Cardio-facio-cutaneous 症候群における成長障害の研究 —疾患モデルマウスによる胃・食道病変の解析—

井 上 晋 一

東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野

はじめに

この度、日本人類遺伝学会第 63 回大会にて大会最優秀口演賞を受賞させて頂きました。本賞は 40 歳未満もしくは PhD 取得後 10 年未満の若手研究者を対象にまず 6 名が大会賞候補演題に選出され、口演内容・質疑応答を踏まえ投票により 1 名の受賞が決定されます。当研究室からの受賞は第 58 回大会に受賞した新堀哲也准教授、以来 5 年ぶりとなりました。

要 約

RAS/MAPK シグナル伝達経路は細胞の分化・増殖・アポトーシスの制御に重要な働きを持ち、このシグナル伝達経路の破綻はがんや RASopathies (生殖細胞系列において RAS/MAPK シグナル伝達経路上の遺伝子に変異を持つ疾患) の原因となる。RASopathies のひとつである cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群は心疾患、特異的顔貌、皮膚疾患、骨格異常、低身長 (成長障害)、消化器症状、精神発達遅滞を示す疾患で、当研究室は 2006 年に CFC 症候群の原因遺伝子として *BRAF*, *KRAS* を世界で初めて同定した。さらに 2014, 2015 年には、CFC 症候群で最も高頻度に認められる *BRAF* Q257R 変異を持つノックインマウス (*Braf* KI) を作製し、*Braf* KI マウスは CFC 症候群患者同様に心疾患、顔貌異常、骨格異常、成長障害、学習障害を示すことを報告した。CFC 症候群患者は消化器症状として、胃食道逆流、腸回転障害、便秘、哺乳・摂食・嚥下障害を示し、これらの疾患は成長障害の原因のひとつとされているが、*Braf* KI マウスにおいて消化器症状が見られるかどうかは明らかではない。そこで本研究では *Braf* KI マウスで認められる成長障害の原因のひとつとして消化器症状が関係しているかどうか解析した。

Braf KI マウスは新生仔期から哺乳障害、食道拡張、前胃の扁平上皮細胞増殖亢進および過角化、筋層肥厚が見られ、これらの症状は成長障害のひとつの原因と考えられた。ヒトにおいて食道拡張は下部食道括約筋

(LES) の神経細胞消失 (アカラシア) によって起こることがわかっている。そこで *Braf* KI マウス LES の神経細胞を調べた結果、*Braf* KI マウス LES において、神経細胞マーカータンパク質である PGP9.5, S100 発現量はコントロールマウスと同等であり、神経細胞の消失は見られなかった。マウス食道の筋肉は、出生直後すべて平滑筋で形成され、生後 14 日までに LES を除いて骨格筋に入れかわる (筋分化)。この筋分化の異常は食道収縮 (蠕動運動) の低下をきたし食道拡張に繋がる。実際、*Braf* KI マウスでは平滑筋から骨格筋への入れかわりが不完全であり、カルバコール (ムスカリン受容体刺激) に対する食道収縮能が低下した。最後に、*Braf* KI マウスのこれら消化器異常を改善する薬剤をスクリーニングしたところ、MEK 阻害剤である PD0325901, MEK162 投与は *Braf* KI マウスの成長障害、前胃上皮の増殖・過角化、筋層肥厚を改善した。また、ヒストン脱メチル化阻害剤である GSK-J4 投与は前胃の表現型の改善はないものの、食道の筋分化異常を改善することで食道拡張を軽減した¹⁾。

本研究により、CFC 症候群の消化器症状発症メカニズムの一端が明らかになり、MEK 阻害剤、ヒストン脱メチル化阻害剤が治療法として有用である可能性が示唆された。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、御指導と御助言を賜りました青木洋子教授、松原洋一教授 (現・国立成育医療研究センター研究所所長) および御協力頂いた教室員や研究補助員の皆様、国内外の共同研究者の方々に深謝致します。

文 献

- 1) Inoue, S., Takahara, S., Yoshikawa, T., et al. (2017) Activated *Braf* induces esophageal dilation and gastric epithelial hyperplasia in mice. *Human Molecular Genetics*, 26, 4715-4727.



Bach1 は筋芽細胞を活性化し 筋の再生を促進する

鈴木 一 史

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻生物化学分野・
外科病態学講座整形外科学分野

目 的

筋損傷はスポーツ外傷や加齢による骨格筋量の低下や筋力低下を表すサルコペニアに大きく関わる。しかし多くの研究が行われているにもかかわらず、筋損傷の治療法は自然治癒に大きく依存し、ときに不十分な再生により障害を残すこととなる。転写因子 Bach1 はヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) や p53 の遺伝子発現を抑制することで、酸化ストレスや細胞老化を制御する。これらは筋の再生にとって重要な要因である。本研究では、損傷筋再生時における Bach1 の機能を調べ、Bach1 が損傷筋の治療標的となりうるか検討した。

方 法

筋の再生力は、筋毒 cardiotoxin による野生型 (WT) と Bach1 欠損型 (Bach1-KO) 筋損傷マウスモデルの筋線維面積を測定し評価した。筋芽細胞 C2C12 細胞株において siRNA による Bach1 ノックダウン (Bach1-KD) を行い、Bach1 の筋芽細胞増殖と分化能に与える影響を見た。筋分化能は、筋管形成の形態的観察と RT-qPCR 法による筋分化のマスターレギュレーター遺伝子 (*MyoD*, *Myogenin*, *MRF4*) の発現量の比較によって評価した。細胞老化は SA- β gal 染色によって評価した。タンパク質量はウエスタンブロッティング法により評価した。

結 果

Bach1-KO マウスの筋損傷後 7 日目の筋線維面積は

WT マウスのそれより小さく、筋再生能力が低かった。また、WT マウスの筋損傷後 3 日目の損傷筋において Bach1 タンパク質の急激な増加を認めた。C2C12 細胞の増殖と筋管形成は Bach1-KD で WT より遅滞し、筋分化のマスターレギュレーター遺伝子の発現もまた低かった。さらに C2C12 細胞の筋管形成初期に Bach1 タンパク質が増加することを見出した。Bach1-KD 細胞では HO-1 の遺伝子発現上昇が認められたが、この時 HO-1 阻害剤を添加しても筋分化能は回復せず、Bach1-KD の筋分化抑制機序に HO-1 は無関係であることが示唆された。また、C2C12 細胞において Bach1-KD による細胞老化の促進はみられなかったが、筋分化抑制に働く Smad3 と FoxO1 のタンパク質量は Bach1-KO マウスの損傷筋および Bach1-KD C2C12 細胞において増加することが認められた。

結 論

本研究は Bach1 が筋損傷時の円滑な筋再生にとって促進的に働いていることを明らかにした。その仕組みとしては筋分化抑制因子群の発現を低下させることによると考えられた。Bach1 活性化は筋損傷の有効な治療戦略となり得ると考えられる。

謝 辞

医学系研究科医科学専攻生物化学分野五十嵐和彦教授、外科病態学講座整形外科学分野井樋栄二教授、東北労災病院奥野洋史博士をはじめ、本研究にてご指導いただきました先生方にこの場をお借りして深く御礼申し上げます。



呼吸性移動対策のための肺腫瘍位置の 時系列成分分離に基づく予測

佐藤 雄介¹⁾, 市地 慶^{1*,2)}, 新藤 雅大²⁾, 張 暁勇³⁾,
角谷 倫之¹⁾, 小山内 実^{1,4*)}, 高井 良尋⁵⁾, 本間 経康¹⁾

¹⁾東北大学大学院医学系研究科 (*現所属), ²⁾東北大学大学院工学研究科, ³⁾仙台高等専門学校総合工学科,
⁴⁾大阪大学大学院医学系研究科 (*現所属), ⁵⁾南東北 BNCT 研究センター

はじめに

放射線治療では治療効果を最大限に高め、副作用を最小限とするため、十分な線量を患部に照射し、かつ正常組織の放射線被ばく障害を可能な限り低減することが望まれる。一方、肺がんのように呼吸性移動を伴う場合は照射中にも腫瘍が移動することから、腫瘍のみへの正確な照射の実現が求められる。

腫瘍のみへの有力な照射法として、腫瘍位置変動に応じて照射範囲を動かす動体追尾照射がある。しかし、動体追尾照射システムには腫瘍位置計測処理や機械的動作など、数十から数百ミリ秒程度の時間遅れが生じる。この時間遅れによる照射位置ずれの補償には、腫瘍位置変動の時系列予測が有効であり、これには予測対象の数理解現を決定する必要がある。しかし、腫瘍位置変動には様々な変動成分が含まれるため、扱いの容易な単純な数理解現ひとつでは十分な予測性能を発揮できず、一方、複雑な数理解現の設計・設定には困難が伴う。

そこで本研究では、呼吸性移動時系列に含まれる異なる性質の変動成分を分離し、それぞれを簡潔な数理解現で予測する方法を開発し、その性能を検証する。

方 法

肺腫瘍の位置変動は、呼吸による周期的な変動と他の体内臓器からの圧迫などによる非周期的な変動といった性質の異なる複数の成分により構成され、全体として複雑な振る舞いをみせる。一方、腫瘍位置変動から各成分を分離できれば、それぞれを単純なモデルで簡潔に表現し、予測が容易になることが期待できる。

本研究では、時系列解析で一般的かつ基本的なモデルである自己回帰モデルとトレンドモデルにより、肺腫瘍位置変動時系列に含まれる周期的成分と非周期的成分をそれぞれ表現した。これらの時系列モデルを線

形状態空間モデルとして表現し、これにカルマンフィルタを適用することで、肺腫瘍位置変動より各成分が分離・予測される。肺腫瘍位置自体の予測は各成分予測値を統合することで達成される。

結果と考察

本手法の予測性能を評価するために、肺腫瘍位置変動時系列の肺がん患者 304 例の呼吸運動のデータベース¹⁾を用いて 1/26 ms 毎に 1 s 先までを予測する実験を行った。今回、自己回帰モデル単独とトレンドモデル単独、自己回帰・トレンドモデルにより、成分を分離・予測する本手法の予測性能を評価し、さらに先行研究¹⁾との比較を行った。予測性能評価には各呼吸運動データの RMSE (Root Mean Square Error) の平均値 $\overline{\text{RMSE}}$ を用いた。単独モデルとの比較では、全ての予測先時間において本手法の $\overline{\text{RMSE}}$ が最小となり、成分ごとへの分離による予測性能向上が示された。また、先行研究との比較では、0.2 ms 先の予測では本手法の予測誤差は $\overline{\text{RMSE}}=0.1348$ mm と先行研究のうち最良手法の予測誤差 $\overline{\text{RMSE}}=0.1350$ mm よりも良い結果を示した。また、0.3 ms 先予測において $\overline{\text{RMSE}}=0.5190$ mm と先行研究の最良手法の $\overline{\text{RMSE}}=0.5080$ mm に匹敵する結果を示した。

おわりに

本研究では簡潔な数理解現の組み合わせにより肺腫瘍の呼吸性移動時系列に含まれる変動成分を分離予測する手法を提示し、その予測性能の検証を行った。その結果、比較的高性能な予測結果を得られ、分離による手法の有効性を示した。

文 献

- 1) Ernst, F. (2012) Compensating for Quasi-periodic Motion in Robotic Radiosurgery, Springer-Verlag New York.



Relation between one- and two-dimensional noise power spectra of magnetic resonance images

一 関 雄 輝

東北大学大学院医学系研究科 画像情報学分野

ノイズパワースペクトル (noise power spectrum ; NPS) は画像ノイズの周波数特性を表す指標であり、医用画像の画質評価に広く用いられている。MR 画像では原理上 NPS 特性は自明のため重要視されていなかったが、先行研究¹⁾では、「プロペラ法」のように固有の k 空間軌跡をもつ新しい MR 撮像法での NPS 計測の有用性を示した。本研究では、ノイズの定量評価に必要となる 1次元 NPS の計測法の一つである「仮想スリット法」に着目し、2次元の画像に対応した2次元 NPS の情報を1次元の情報として表す際に2次元 NPS のどの部分が反映されるのか、1次元 NPS と2次元 NPS の関係を明らかにすることを目的とし NPS 計測を行った。NPS 計測には先行研究¹⁾と同様の後処理プログラムを使用した。

仮想スリット法による1次元 NPS は、ノイズ画像内に設定したスリット (幅1, 長さLピクセル) の走査から得たノイズプロファイルの離散フーリエ変換により求めた。また、「仮想スリットの走査領域」(L×128)の2次元 NPS (2D NPS_Slit)を作成し、その特性を考察した。

その結果、2D NPS_Slit は本来の正方形の2次元 NPS に対して、スリット長の方向にむかって L/128 だ

け圧縮された分布を示した。また、2D NPS_Slit のスリット走査方向の中心線のプロファイルは、同じスリット条件で求めた仮想スリット法による1次元 NPS とグラフ形状が一致していた。この結果をふまえ、仮想スリット法の計測原理をまとめると図1のようになる。画像領域において、ノイズ領域からスリット走査領域を切り出す操作は、ノイズ領域とスリット長と同じ幅をもつ矩形関数の乗算にあたる。フーリエ変換の関係から、その操作は周波数領域の2次元 NPS と sinc 関数の畳み込み積分に相当する。よって、2D NPS_Slit は、sinc 関数のメインローブに対してサイドローブの影響により周辺の値が畳み込まれてくるため、本来の2次元 NPS の中心方向に重み付き平均されて圧縮された分布を示すことになる。また、ノイズプロファイルを算出する際、画像領域でスリット内のピクセル値を平均するが、その平均値は周波数領域で対応する 2D NPS_Slit の直流成分に相当する。直流成分とはフーリエ面 (2D NPS_Slit) の中心軸上の値である。したがって、仮想スリット法による1次元 NPS は、2D NPS_Slit の中心線プロファイルと一致することになる。よって、仮想スリット法は方向別の解析に利用されるが、算出される1次元 NPS は k 空間のデータ収集密度に依存する本来の2次元 NPS の中心線上の NPS 値をそのまま反映したものではなく、その周辺の NPS 値も含んでいることに注意が必要である。従来の直交収集法では2次元 NPS がフラットであるため、周辺 NPS 値の影響がほとんどみられないが、プロペラ法のように k 空間データを不均一に収集する場合はその影響が大きくなる。したがって、データ収集法に応じてスリットの設定条件を決めなければ適切なノイズ評価ができない。本研究結果は、最新の撮像法にも対応できる NPS 計測法を検討する際の1助となるだろう。

文 献

- 1) Ichinoseki, Y., Nagasaka, T., Miyamoto, K., et al. (2015) Noise Power Spectrum in PROPELLER MR Imaging. *Magn. Reson. Med. Sci.*, 14, 235-242.

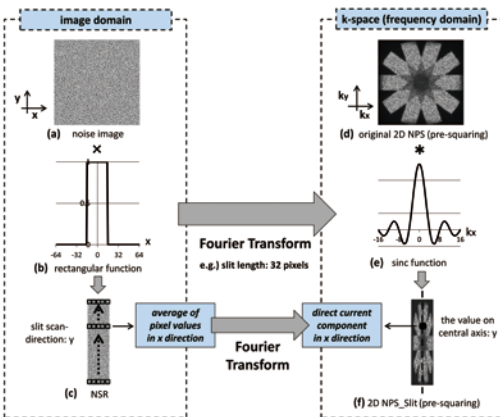


図1. 仮想スリット法による1次元 NPS 計測の原理 ((c) NSR は「スリットの走査領域」を示す)

出典 : Radiol Phys Technol., 2017, 10, 161-170 (Fig. 10).



小児がんを経験した子どもの親の心的外傷後 成長を構成する要素¹⁾ —慢性疾患をもつ 子どもの親との対比—

入江 亘, 塩飽 仁, 名古屋祐子

家族支援看護学講座 小児看護学分野

研究背景と目的

小児がんの5年生存率は約80%まで向上してきており、治療後の生活の質を見据えたケアの構築が望まれている。治療後の子どもの生活の質の向上を考えるうえで、家族の相互作用の観点からも子どもの親の心理社会面への着目は重要である。これまでのケアパラダイムにおいては、親の心理社会面のアウトカムを心的外傷後ストレス症状 (Posttraumatic Stress Symptoms: PTSS) ととらえた疾病モデルに依拠し、その予防や症状緩和に焦点が当てられていた。他方、異なる心理社会的指標として心的外傷後成長 (Posttraumatic Growth: PTG) が着目されている。PTGは適応モデルに基づき概念化され、「困難な出来事による精神的なもがき・苦悩の結果生じるポジティブな心理的変容」と定義されている。PTGは欧米で開発され、かつ文化による影響を強く受けるものとして位置づけられている概念であることから、日本の、かつ小児がんを経験した子どもをもつ親の文脈において、特徴的な要素が含まれると考えられたが、これまで明らかにされてこなかった。そこで、小児がんを経験した子どもをもつ親のPTGを構成する要素を明らかにすることを目的とした横断調査を行った。

結 果

小児がんによる入院加療を終えて6ヶ月以上経過している子どもをもつ親53名(父親16名, 母親37名)と、特徴の検討をする上での対照として慢性疾患をもつ子どもの親31名(父親7名, 母親24名)から質問紙による記述回答を得た。回答を質的帰納的に分析した結果、小児がん経験者の親、慢性疾患の子どもの親で共通し構成された【生きる上での真に重要な物事の明確化】、【レジリエンスの向上】、【家族を主とした人間関係の深化】、【価値観の深化】、【健康に対する意識の向上】と、小児がんを経験した子どもの父親のみに

抽出された【対社会的志向や行動の拡大】の6カテゴリ29サブカテゴリが抽出された。【生きる上で真に重要な物事の明確化】は両対象においていずれも最も回答割合が高く、回答全体における30%以上を占めた。

考 察

小児がんを経験した子どもの親に特徴的な要素というよりもむしろ、慢性疾患をもつ子どもの親と多くの共通したPTGが存在し、特に家族の存在や家族関係を背景としたPTGは、複数の構成要素に跨って重篤な疾患を抱える子どもをもつ親に存在する主要なテーマだった。一方、【対社会的志向や行動の拡大】は小児がんを経験した子どもの父親のみに抽出され、小児がんを経験した子どもをもつ親に特徴的な要素である可能性が示唆された。また、小児がんを経験した子どもの親のPTGは尺度開発されたPTGの構成概念と多くの共通点を持ち、かつそれらが具体化されていたことから、小児がんを経験した子どもの親へのPTG概念が既存のPTG概念に一定の適用可能性を持つことが明らかとなった。

受賞に際して

本研究によって小児がんの子どもをもつ親におけるPTG概念が整理されたが、受賞は今後のケア開発における基礎としての価値を評価いただいたものと考えている。本研究に引き続き行っているPTGが生じるプロセスに関する研究などの発展研究を通して、臨床でのケアへの応用を目指していきたい。

文 献

- 1) 入江 亘, 塩飽 仁, 名古屋祐子 (2018) 小児がんを経験した子どもの親の心的外傷後成長を構成する要素 慢性疾患をもつ子どもの親との対比, 日本小児がん看護学会誌, 13, 17-27.

—— 辛酉優秀学生賞 特別賞 ——



感情・感覚が消費者行動に及ぼす影響の解明： 心理・脳生理アプローチによる包括的検証

元 木 康 介

加齢医学研究所 人間脳科学研究分野

(現：宮城大学 食産業学群 フードマネジメント学類)

はじめに

私たちは、喜び・悲しみといった感情や、色・温度などの感覚を経験して生活している。私は、応用心理学の一大領域である消費者行動に焦点を当て、感情／感覚がいかに消費者行動に影響するかについて研究を行ってきた。特に、意識できない感情／感覚の影響を捉えるため、心理学・生理学を駆使したアプローチを採用してきた。これらの主な成果は、国際査読誌に複数発表されている¹⁻⁵⁾。以下、これまでの主要な研究を紹介する。

研究 I. 直前の感情がその後の選好判断に 影響する：心理実験¹⁾

感情は、情報源として利用され、後の無関係な出来事の評価に影響する。しかし、これまでは快／不快しかほとんど扱われてこず、特定の感情（例：嫌悪、悲しみ）の影響は十分に理解されていなかった。本研究では、嫌悪感の汚染評価に基づいて、直前の嫌悪感情がその後に経験する特定のモノ（食べ物）の選好を変化させることを検証した。

被験者は、感情画像（嫌悪／悲しみ／ニュートラル）を見た後に、食べ物／商品の好みを回答した。なお、予備実験により、嫌悪／悲しみ画像を見ると、嫌悪／悲しみをそれぞれ喚起することを確かめた。嫌悪／悲しみ画像の感情価・興奮度合いには差がないようにした。

直前に嫌悪を感じていると、悲しんでいる時と比べて、食べ物好みが下がった。一方で、嫌悪と悲しみの影響は、商品好みでは差がなかった。嫌悪 (vs. 悲しみ) の効果は食べ物に特異的であり、他の商品では影響はあることが判明した。進化心理に基づく嫌悪-汚染評価は、続く無関係な食べ物好みにまで連鎖することを明らかにした。

研究 II. 感情的な食べ物要素は自動的に 目を引く：アイトラッキング実験²⁾

食べ物が溢れている現代社会では、食べ物情報（美味しい／健康的など）を瞬時に判断する必要がある。しかし、食べ物情報の自動的な処理は、未解明であった。

被験者は食べ物の美味しさ／健康さ／好みを評価した。次に、視線追跡装置を付けて、自動的注意課題を行った。被験者は、家画像が同じかどうかをできるだけ速く判断した。この時、食べ物（妨害刺激）に目を向ける必要はなかった。妨害刺激への視線滞留時間は自動的注意と見なされている。どの食べ物情報が自動的注意を引くかを検証した。

美味しい食べ物のみ自動的に目が向くことを発見した。健康的／好きな食べ物はそうではなかった。馴染み・複雑さ・明るさを統制しても、この結果は頑健であった。食べ物の自動的な情報処理を明らかにしたこの成果は、消費者心理学の代表的な国際誌に掲載された。

研究 III. 温度は食べ物好みに影響する： 心理実験³⁾

温度と食べ物は密接に関係している。例えばレストランや食料品店では、エアコンで室温を調節している。しかし、温度がどのように食べ物好みに影響を与えるかは、これまで謎に包まれていた。

実験参加者は、温かいまたは涼しい部屋に入った。そこで、食べ物の好み／温度などを評価した。食べ物は、(1) 塩味／うま味の食べ物、(2) 野菜、(3) お菓子、(4) フルーツに分類した。塩味／うま味の食べ物は、食べ物自体の温度が高いことが多い（例：ピザやフライドポテト）。

温かい (vs. 涼しい) 部屋にいると、塩味／うま味の食べ物（ピザなど）好みが下がった。また、その影響は食べ物自体の温度からだった。温かい部屋にいる

と、塩味／うま味の温かい食べ物好みが下がり、冷たい食べ物（寿司など）好みが上がった。食べ物と温度の理解を深めたこの成果は、消費者心理学の代表的な国際誌に掲載された。

結 語

感情／感覚は消費者行動に影響していることが明らかとなった。今後は、感情と感覚を個別に扱うのではなく、感情と感覚の相互作用についても研究を深めていきたい。

最後に、辛酉優秀学生賞 特別賞ならびに伝統ある東北医学会誌に貴重な投稿の機会を与えていただき、御礼申し上げます。また、ご指導いただいた杉浦教授をはじめ、諸先生方に感謝を申し上げます。

文 献

- 1) Motoki, K. and Sugiura, M. (2018) Disgust, sadness,

and appraisal: Disgusted consumers dislike food more than sad ones. *Frontiers in Psychology*, **9**, 76.

- 2) Motoki, K., Saito, T., Nouchi, R., et al. (2018) Tastiness but not healthfulness captures automatic visual attention: Preliminary evidence from an eye-tracking study. *Food Quality and Preference*, **64**, 148-153.
- 3) Motoki, K., Saito, T., Nouchi, R., et al. (2018) The paradox of warmth: Ambient warm temperature decreases preference for savory foods. *Food Quality and Preference*, **69**, 1-9.
- 4) Motoki, K., Saito, T., Nouchi, R., et al. (2019) Anxiety increases visual attention to hedonic foods: A preliminary eye-tracking study on the impact of the interplay between integral and incidental affect on foods. *Appetite*, **137**, 218-225.
- 5) Motoki, K., Saito, T., Nouchi, R., et al. (2019) Light colors and comfortable warmth: Crossmodal correspondences between thermal sensations and color lightness influence consumer behavior. *Food Quality and Preference*, **72**, 45-55.

—— 辛酉優秀学生賞 ——



ヘパラン硫酸を標的とした 新規糖尿病治療薬の開発

松 澤 拓 郎

東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野

ヘパラン硫酸は、全ての組織の細胞膜表面に豊富に発現している直鎖状の糖鎖です。これまでに、ヘパラン硫酸を完全に欠損させると胎生致死に至ることなどが報告され、個体の発生や細胞の増殖・分化などに大きく寄与することが明らかとなっています。私は、インスリン分泌細胞である膵β細胞におけるヘパラン硫酸の役割を明らかにするため、研究を行ってきました。その結果、ヘパラン硫酸は膵β細胞の増殖・成熟を促進することにより、膵β細胞の数や機能を制御し、正常なインスリン分泌を維持していることが明らかとなりました。また、ヘパラン硫酸は増殖因子からのシグナル増強という分子機構を介して膵β細胞機能を調節しているものと考えられました¹⁾。

以上のことから、ヘパラン硫酸を増加させると膵β細胞の機能が向上し、インスリン分泌が増加する可能性が考えられました。そこで私は、これまでの研究成果を基に、ヘパラン硫酸を標的とした新規糖尿病治療薬開発へとつなげていきたいと考えました。しかし、現時点の解決すべき問題点として、1. ヘパラン硫酸の増加により本当に膵β細胞機能が向上するのか、2. どのようにヘパラン硫酸を増加させるのか、の2点が挙げられます。ヘパラン硫酸の合成系は、合成に関わる酵素が複数あるなどとても複雑なものとなっています。それに対して分解系は、分解酵素が heparanase の一種類しか存在しません。そこで、1. に関しては膵β細胞特異的に heparanase をノックアウトしたマウスを作製し解析する、2. については、hepara-

nase の阻害剤を開発することで、ヘパラン硫酸を増加させ、問題点を解決しようと考えました。

糖尿病は全世界において有病率が劇的に増加しており、治療を含めた諸経費が150兆円にも及ぶなど極めて大きな社会問題となっています。これまでにスルホニル尿素薬など様々なインスリン分泌促進薬が開発され使用されてきましたが、これらはインスリン分泌経路の一部分を活性化させるのみです。一方、新規 heparanase 阻害剤は、ヘパラン硫酸量を増加させることにより、細胞外環境を整え、増殖能や成熟能といった細胞機能全体が活性化されます。慢性の高血糖状態では、膵β細胞機能が糖毒性等により抑制され、その数も減少しています。従って新規 heparanase 阻害剤は糖尿病の病態に対して有効に作用する新規治療薬となり得る可能性があり、この点は既存薬とは一線を画した特徴であると考えています。本研究では、膵β細胞におけるヘパラン硫酸の役割について機能欠損および機能向上の両面から着実に評価を行います。それを礎にして創薬へとつなげていこうとすることは本研究の強みであると考えています。

文 献

- 1) Matsuzawa, T., Yoshikawa, T., Iida, T., et al. (2018) Heparan sulfate in pancreatic β-cells contributes to normal glucose homeostasis by regulating insulin secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **499**, 688-695.

—— 公益社団法人日本心理学会 学術大会優秀発表賞 ——



アレキシサイミアにおける両眼視野闘争下の表情知覚特性

高橋 玲央¹⁾, 行場 次朗²⁾

¹⁾東北大学大学院医学系研究科, ²⁾東北大学大学院文学研究科

目 的

アレキシサイミアと呼ばれるパーソナリティは、感情の言語化の困難や表面的認知様式¹⁾、感情の意識的経験の鈍麻²⁾に特徴づけられ、表情認知の困難を示す³⁾。ここから、アレキシサイミア傾向者において表情刺激は意識にのぼりにくいと予測されるが、その点はまだ十分に検討されていない。本研究の目的は、視覚刺激の意識へののぼりやすさを定量化する両眼視野闘争課題を行ったとき、アレキシサイミア傾向高群と低群において表情刺激の意識的知覚の指標に有意差が認められるかを検討することである。

方 法

実験参加者 大学生 252 名に対してトロントアレキシサイミア尺度 (Toronto Alexithymia Scale : TAS-20)⁴⁾ によるスクリーニングを行った。最終的に、アレキシサイミア傾向高群 18 人 (男性 9 名, $M = 66.61$ 点) と低群 18 名 (男性 9 名, $M = 41.17$ 点) が分析対象となった。

実験手続き Japanese female facial expression database⁵⁾ から、中性、ネガティブ (恐怖, 悲しみ)、非ネガティブ (驚き, 喜び) の情動価を持つ表情刺激を使用した。両眼にそれぞれ表情刺激とモザイク刺激を呈示し、両眼視野闘争を生じさせた。参加者は知覚内容が「表情刺激のみ」「モザイク刺激のみ」「どちらともいえない」のいずれに該当するかをキー押しで回答した。

課題成績の指標 両眼視野闘争課題下の表情知覚の

程度を表す指標 (Face Percept Index : FPI) として、「表情刺激のみ」と「モザイク刺激のみ」の平均累積知覚時間の差を、両者の和で除した値 $(t_{\text{face}} - t_{\text{mosaic}}) / (t_{\text{face}} + t_{\text{mosaic}})$ を算出した。FPI の値の大きさは、モザイク刺激に比べ表情刺激がどの程度意識にのぼったかを表す。

結果と考察

一般化推定方程式モデルによる分析の結果、表情刺激の情動価と群の有意な交互作用が認められた ($Wald\ chi-square = 6.41, p < .05$)。多重比較の結果、低群におけるネガティブ情動と非ネガティブ情動の FPI の間にのみ有意差が認められた (Bonferroni 法, $p < .01$, Figure 1)。

つまり、低群において非ネガティブ表情はネガティブ表情よりも意識的に知覚されやすかったが、高群にはこのような傾向が認められなかった。本研究結果は、アレキシサイミア傾向者において特に非ネガティブ感情の意識的経験が制限されている可能性を示唆する。

文 献

- 1) Sifneos, P.E. (1973) The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychother. Psychosom.*, **22**, 255-262.
- 2) Lane, R.D., Ahern, G.L., Schwartz, G.E., et al. (1997) Is alexithymia the emotional equivalent of blindsight? *Biol. psychiatry.*, **42**, 834-844.
- 3) Grynberg, D., Chang, B., Corneille, O., et al. (2012) Alexithymia and the processing of emotional facial expressions (EFEs) : systematic review, unanswered questions and further perspectives. *PloS one*, **7**, e42429.
- 4) Bagby, R.M., Parker, J.D. and Taylor, G.J. (1994) The twenty-item Toronto Alexithymia Scale-I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of psychosomatic research*, **38**, 23-32.
- 5) Lyons, M.J., Akamatsu, S., Kamachi, M., et al. (1998) The Japanese female facial expression (JAFPE) database. *In Proceedings of third international conference on automatic face and gesture recognition*, 14-16.

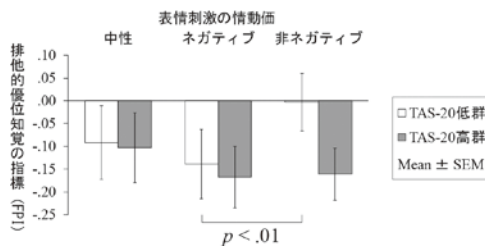


Figure 1. 情動価と群による FPI の比較.



細胞分裂期における染色体と微小管の 一過性結合の機能的役割とその制御機構

池 田 真 教

東北大学加齢医学研究所 分子腫瘍学研究分野

大部分の固形腫瘍では染色体の数や構造の異常が認められる。その要因として細胞分裂期での高頻度な染色体の分配異常（染色体不安定性）が挙げられ、癌の浸潤・転移や抗癌剤耐性の獲得、さらに腫瘍組織内における癌細胞の多様化との関係が明らかになりつつある。

細胞分裂期において染色体が均等に分配されるためには、複製された染色体が紡錘体微小管に正しく接続される必要がある（二方向性結合の成立）。核膜が崩壊すると微小管に捕捉された染色体は、速やかに紡錘体の中央に移動し、整列する。このとき染色体はキネトコアと呼ばれる特殊な構造を介して2つの紡錘体極から伸びる微小管の末端部と安定な結合を形成する（末端結合）。一方、核膜崩壊直後にはキネトコアが微小管の側面に結合し（側面結合）、微小管上を輸送される様子も観察される。しかし、側面結合は分裂期開始後ごくわずかな時期で生じる一過性結合であるため、末端結合の解析に比べ、その理解は十分に進んでいない。我々は、染色体分配過程において側面結合が生じるしくみとその生物学的役割を明らかにするために、細胞分裂期初期に特徴的に観察される prometaphase rosette（染色体が放射状に並ぶ様子）に着目し解析した。

末端結合による二方向性結合の成立はキネトコアの形態的变化、およびその構成因子の消失を伴う。そこで我々はその点に関して prometaphase rosette を形成したキネトコアの特徴を調べた。その結果、prometaphase rosette は①末端結合の形成に伴い消失する多くのキネトコア分子を均一、かつ、豊富にもつ、②末端結合の形成に伴い生じるキネトコアの伸縮が見られない、という特徴を呈することがわかった。このことは prometaphase rosette ではキネトコアが微小管と均一に側面結合を形成した状態であることを示唆する。実際に電子顕微鏡による観察から prometaphase

rosette ではキネトコアが微小管の側面に結合した状態であることが確かめられた。

次に prometaphase rosette が形成されるしくみを明らかにするため、上述の解析において prometaphase rosette でキネトコアに強く集積する2つのモーター分子ダイニンと CENP-E に着目した。prometaphase rosette が形成される際、微小管に捕捉された染色体は紡錘体極方向に素早く輸送されるが、この2つのモーター分子の機能を同時に抑制するとそのような染色体の動きが抑制され、prometaphase rosette の形成が損なわれた。これはダイニンによる染色体の紡錘体極方向への輸送と、CENP-E のもつ染色体の微小管への係留活性の欠損に起因するものであった。また、これらの分子の発現抑制細胞では、染色体の赤道面上への整列に軽度の異常が見られ、末端結合の形成に必須な因子（Hec1）を同時に発現抑制すると、染色体が紡錘体から乖離することがわかった。このことから側面結合は染色体を微小管につなぎとめ、効率的に紡錘体表面に集める機能を備えていることが明らかになった。

本研究によりこれまで軽視されてきた側面結合という染色体と微小管の一過性結合が染色体を効率的に紡錘体表面に集め、その後形成される二方向性結合の成立に重要であることが明らかになった。末端結合の異常は細胞にとって致命的な異常を来すのに対し、側面結合の異常は軽度の異常であるため、細胞の生存を許容する軽微な異常が癌の発生・進展に関与する可能性が考えられる。現在、我々はその点に着目し、正常細胞と癌細胞を比較することで癌細胞における染色体不安定性の成因の解明に取り組んでいる。

最後に本研究は、東北大学加齢医学研究所分子腫瘍学研究分野田中耕三教授にご指導を賜り、遂行したものであり、熱心な指導と研究の場を与えてくださったことをこの場を借りて深く御礼申し上げます。

— 東北医学会奨学賞受賞 —



New Roles of Histamine in Astrocyte Function

Anikó Kárpáti

Department of Pharmacology

The neurotransmitter histamine is important for learning and memory, stress response, and the sleep-wake cycle. It is released from histaminergic neurons that project throughout the central nervous system (CNS). Histamine binds to membranous G protein-coupled receptors (GPCRs), namely histamine H₁–H₄ receptors. H₁ receptor is linked to G_{q/11} signalling and abundantly expressed on neurons and non-neuronal cells including astrocytes. Conventional H₁ receptor (*Hrh1*) gene knock out mice highlighted the importance of H₁ receptors, as sleep disturbances, impaired memory, and changes in locomotor activity were observed¹⁾.

Astrocytes are highly abundant throughout the CNS and are involved in regulation of blood flow, energy metabolism, ionic homeostasis, and neuronal activity. Astrocytes modulate neuronal activity at “tripartite synapses”; functional units that describe the close location and physiological involvement of astrocyte processes at neuronal synapses. Locally released neurotransmitters can bind to GPCRs that are expressed on astrocytes to trigger cellular responses including the release of gliotransmitters. Gliotransmitters are small bioactive molecules that are important in CNS physiology. Dysregulated gliotransmitter release is tightly associated with the development of neurological disorders including Alzheimer’s disease²⁾.

Although histamine was previously shown to increase the intracellular Ca²⁺ concentration in astrocytes³⁾, a major trigger for gliotransmitter release, studies that investigate the role of histamine in gliotransmitter release are lacking. Furthermore, until today the role of H₁ receptors on astrocytes *in vivo* remains unknown.

I used astrocyte cell culture studies, and behavioural testing of astrocyte- and neuron-specific *Hrh1*-deficient mice to address the current knowledge gap.

Histamine activated astrocyte signalling through H₁ and H₂ receptors in the human astrocytoma cell line 1321N1. H₁ receptor activation caused concentration-dependent release of Ca²⁺ from internal stores and con-

centration-dependently increased the release of glutamate, the major excitatory neurotransmitter in the CNS. H₂ receptor activation led to increased cyclic AMP (cAMP) levels and increased phosphorylation of cAMP response-element binding protein. The novel findings suggested the involvement of astrocytic H₁ receptors in more complex functions *in vivo*. I therefore investigated the roles of H₁ receptors in newly established astrocyte- and neuron-specific knock out mice *in vivo*.

Hrh1 gene expression levels were significantly decreased in astrocytes and neurons, respectively, of conditional knockout (cKO) mice. Behavioural assessments uncovered significant changes in cKO mice and highlighted roles of astrocytic and neuronal H₁ receptors. Neuronal H₁ receptors were important for proper memory function and astrocytic H₁ receptors for the regulation of aggressive behaviour, circadian rhythm and wakefulness.

In conclusion, the present study emphasises the importance of H₁ receptors for the release of gliotransmitter glutamate *in vitro* and demonstrates for the first time a role of astrocytic H₁ receptors in various physiological processes *in vivo*. The findings provide scientists with opportunities to further research and better understand the histaminergic system in pathological states.

Reference

- 1) Panula, P. and Nuutinen, S. (2013) The histaminergic network in the brain : basic organization and role in disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, **14**, 472–487.
- 2) Harada, K., Kamiya, T. and Tsuboi, T. (2015) Gliotransmitter Release from Astrocytes : Functional, Developmental, and Pathological Implications in the Brain. *Front Neurosci.*, **9**, 499.
- 3) Jung, S., Pfeiffer, F. and Deitmer, J.W. (2000) Histamine-induced calcium entry in rat cerebellar astrocytes : evidence for capacitative and non-capacitative mechanisms. *J. Physiol.*, **3**, 549–561.

—平成 30 年東北医学会奨学賞 B—



分子イメージング法による新しい 乳がんの診断法の開発

谷 内 亜 衣

東北大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科

乳癌の遺伝子サブタイプのモニタリングは最適な治療決定のためサブタイプ診療において重要ブを非侵襲的に診断する手段としてだけではなく、分子標的薬の適正を選択するためのバイオマーカーとしても将来期待されている。[¹⁸F]FDG-PET/CT は主に転移・再発の検出に有用だが、分解能が低く、微小病変やサブタイプの診断は困難である。分子標的薬剤を適正に選択するためにも新しい乳癌に関する分子イメージング研究が必要である。これらの課題に対し本研究は、基礎研究として蛋白質トレーサーの新規ポジロン合成法の開発を行う¹⁾、臨床研究では東北大学研究グループが開発した高分解能 PEM を用いて微小乳癌検出の評価および病理組織学的所見との相関について検討した²⁾。

基礎研究：市販の無細胞蛋白合成系を用いて古細菌由来の改変アミノアシル合成酵素-tRNA ペアとアンバーコドンを挿入した遺伝子、高比放射能の O-2-[¹⁸F]Fluoroethyl-L-tyrosine を組み合わせることで効率的に目的の ¹⁸F 標識蛋白質を産生できた。本手法は画期的でしかも汎用性があり、PD-L1 に対する affibody など他の蛋白質の ¹⁸F 標識プローブによる分子イメージング研究にも成功している。開発した新手法は発表前に特許を申請している。

臨床研究：新しい結晶である Praseodymium-doped

Lutetium Aluminium Garnet, Pr ; LuAG を使用した対向検出器型の高分解能・高感度 PEM (PEMGRAPH) を東北大学と古川機械金属(株)が共同で開発した。東北公済病院の術前 PET/CT・PEM を施行した 2 cm 以下 (T1) の浸潤性乳癌 82 例を対象に、PEM と PET/CT と比較し、病理学的所見とともに考察した。PET と PEM を組み合わせた場合、20 mm 以下の UICC T1 (N = 82) 症例は診断感度 90% と 10 mm 以下の T1ab 症例 (N = 23) は 70% であった。PEM で計測された [¹⁸F]FDG の取り込み量は乳癌の病理組織学的悪性度に比例していた。新規 PEM による [¹⁸F]FDG 検査は全身 PET/CT と組み合わせることで 10 mm 以下の小型乳癌を診断し、組織学的悪性度を予測することが可能である。東北大学で開発した PEM に関する初めての臨床論文である。

新しい PET 分子プローブや高分解能 PEM 装置の開発によって、小型乳癌の早期 PET 診断や分子標的薬剤のバイオマーカー診断による分子イメージング診断がさらに臨床に寄与していくことが期待される。

文 献

- 1) Yanai, A., et al. (2018) *Mol. Imaging Biol.*, in press.
- 2) Yanai, A., et al. (2018) *Tohoku J. Exp. Med.*, **245**, 13-19.



1 型糖尿病に合併した自己免疫性肝炎による 若年発症の急性肝不全の 1 例

高 井 智

東北大学病院 消化器内科

自己免疫性肝炎は若年あるいは中年女性に発症のピークが認められ、関節リウマチや慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患としばしば関連している¹⁾。一方、1 型糖尿病は膵島細胞に対する抗体が認められ、多くが小児期に発症する自己免疫疾患である。自己免疫性肝炎と 1 型糖尿病はいずれも自己免疫疾患であるが、両者の関連についての報告は数少ない。今回、1 型糖尿病患者に合併した急性発症の自己免疫性肝炎の 1 例を経験したので報告する。

症例は小児期に 1 型糖尿病の診断となった 26 歳の女性である。今回、肝生検を行うも原因が特定できなかった急性の肝炎の精査・治療のため当院に転院となった。前医の血液検査では、ウイルス性肝炎は否定的であったが、抗核抗体は陽性であった。当院に転院してまもなく ALT 1452 U/L, PT 37.7% と急性肝不全の状態を呈した。腹痛の症状はなく、画像検査では急性肝不全を来しうる器質的な所見はなく、慢性的な肝障害を示唆するような肝臓実質の萎縮も認められなかった。前医で施行された肝生検検体では門脈の線維性拡大・リンパ球浸潤、中心静脈周囲肝細胞の脱落・壊死、interface hepatitis が認められた。前医の病理検査結果、抗核抗体陽性という血液検査結果及び当院転院後から開始した副腎皮質ホルモンのパルス療法が著効を示したことから、最終的に急性発症の自己免疫性肝炎の診断となった。プロトロンビン時間の延長に対して新鮮凍結血漿の輸血などを要したが、肝機能の改善とともに順調にステロイドは漸減でき、第 56 病日に退院となった。

自己免疫性肝炎は抑制性 T 細胞の欠陥により発症すると考えられ、その事により肝細胞に対する自己抗体が産生されると考えられている²⁾。その発症の形態は様々で、慢性肝炎や肝硬変が一般的であるが急性発

症も稀に報告されている³⁾。急性発症の場合は、IgG の上昇や抗核抗体陽性のような一般的に自己免疫性肝炎で認められる変化は認められないことがある。

多腺性自己免疫症候群 (APS) 症例を除外して、本邦での 1 型糖尿病と自己免疫性肝炎の合併症例の報告を検索すると、その報告はわずか 10 例と非常に稀な病態であると考えられた。自己免疫性肝炎、1 型糖尿病はいずれも特定のヒト白血球抗原 (HLA) 型がリスク因子であるという報告がある。自己免疫性肝炎では HLA-DR4 が多く報告されているが、本邦では地域により様々な HLA-DR や HLA-DQ の報告がなされている^{4,5)}。本症例の HLA は本邦で 1 型糖尿病との関連が報告されているものと一致していたが、自己免疫性肝炎において報告のあるものは認められなかった。疾患特異的な HLA や 2 つの自己免疫疾患の合併のリスクとなる HLA の同定には今後もさらなる症例の蓄積が必要と考える。

文 献

- 1) Trence, D.L., Morley, J.E. and Handwerker, B.S. (1984) Polyglandular autoimmune syndromes. *Am. J. Med.*, **77**, 107-116.
- 2) Mcfarlane, I.G. (1999) Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Biomed. Pharmacother.*, **53**, 255-263.
- 3) Takahashi, A., Arinaga-Hino, T., Ohira, H., et al. (2017) Autoimmune hepatitis in Japan : trends in a nationwide survey. *J. Gastroenterol.*, **52**, 631-640.
- 4) Aizawa, Y. and Hokari, A. (2017) Autoimmune hepatitis : current challenges and future prospects. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, **10**, 9-18.
- 5) Seki, T., Ota, M., Furuta, S., et al. (1992) HLA class II molecules and autoimmune hepatitis susceptibility in Japanese Patients. *Gastroenterology*, **103**, 1041-1047.