

## 特別講演会要旨

2018年11月から2019年4月までの間に東北医学会主催で行われた特別講演会は次のとおりです。

1. 2018年11月21日(水) 医化学分野担当

**Professor Marie-Christophe Boissier** : University of Paris 13 and Inserm and APHP (Avicenne Hospital) · Rheumatology (hospital) and INSERM U1125

**“Deciphering rheumatoid arthritis for novel therapeutic pathways. From exposome to immune regulation”**

要旨: 去る11月21日、東北医学会特別講演会が開催されました。今回はフランスから Prof. Marie-Christophe Boissier 先生をお招きし、ご講演頂きました。以下に当日の講演内容要旨をご報告致します。

関節リウマチは成人の0.3-1%が発症している疾患である。炎症性サイトカインの一種であるTNF- $\alpha$ は、関節リウマチにおいて他の炎症性サイトカインの分泌や免疫細胞の活性化を促すことで、炎症を惹起する中心的な役割を担う。関節リウマチの治療薬として用いられるTNF- $\alpha$ 拮抗剤や抗TNF- $\alpha$ 抗体薬は非常に高い効果を示すが、約20%の患者には改善効果を示さない。そこで、体内の抗TNF- $\alpha$ 抗体の産出を促すTNF- $\alpha$ ワクチンを開発した。このワクチンをマウスに投与したところ、濃度依存的に体内での抗TNF- $\alpha$ 抗体の産出が確認され、それに伴い関節リウマチ様症状の緩和が見られた。臨床試験においても同様の結果が示された。このことからTNF- $\alpha$ ワクチンは関節リウマチの有効な治療法となることが期待される。

次にNET (neutrophil extracellular treatment) と関節リウマチの関係性についてご紹介いただいた。好中球は関節リウマチで増加し、細胞死する際にNETを細胞外に放出する。放出されたNETは多型白血球やマクロファージを刺激し、インフラマソーム上昇を誘導すると考えられている。特にマクロファージにおいては、NET刺激によりIL-6が低下しIL-10が上昇することで抗炎症に働くことが分かった。

最後に臨床研究についても述べられた。関節リウマチ発症の原因は明らかとはなっていないが、双子研究の結果、遺伝の影響は少なく、環境因子が主な発症要因であると考えられた。特に、大気汚染や喫煙習慣が関節リウマチの発症リスクを高めていることが示された。

(文責: 安達紗希)

2. 2019年3月25日(火) 心臓血管外科学分野担当

**Yukiharu Sugimura** : Department of Cardiovascular Surgery and Research Group for Experimental Surgery, Heinrich Heine University, Medical Faculty, Düsseldorf, Germany

**“uminal coating of stromal cell-derived factor 1  $\alpha$  attenuates neo-intima hyperplasia and mineralization of decellularized vascular grafts *in vivo*”**

Background

The improvement of biocompatibility and durability of vascular implants is demanded in cardiovascular surgery. Previously, a combined coating with fibronectin and stromal cell-derived factor 1 $\alpha$  (SDF1 $\alpha$ ) has been shown to accelerate the *in vivo* cellularization of synthetic vascular grafts and to reduce the calcification of biological pulmonary root grafts. In this study, we evaluate the effect of side-specific coating with SDF1 $\alpha$  and fibronectin on the *in vivo* cellularization and degeneration of rat aortic implants.

Methods

Donor aortic arch vascular grafts were decellularized with a combination of different detergents. Luminal graft surface was coated with SDF1 $\alpha$ , while the adventitial surface was coated with fibronectin. SDF1 $\alpha$  coated/ uncoated grafts were implanted infrarenally ( $n=20$ ). At two and 8 weeks grafts were explanted for histology and immunohistology.

Results

SDF1 $\alpha$  coating inhibited neo-intimal hyperplasia, resulting in a significantly decreased intima-to-media ratio ( $0.62 \pm 0.15$  vs.  $1.35 \pm 0.26$ ,  $p=0.0189$ ; SDF1 $\alpha$  vs. control). Furthermore, at 8 weeks media calcification was significantly decreased in the SDF1 $\alpha$  group as compared to the control group (area of calcification in proximal arch region,  $1,092 \pm 517.2 \mu\text{m}^2$  vs.  $11,814 \pm 1,883 \mu\text{m}^2$ ,  $p=0.0006$ , 8 weeks: distal arch region,  $14,127 \pm 7,467 \mu\text{m}^2$  vs.  $97,836 \pm 29,152 \mu\text{m}^2$ ,  $p=0.0239$ ).

Conclusions

Our findings indicate that luminal coating of SDF1 $\alpha$  has a good potential for the long durability of engineered vascular graft.

(文責: 杉村幸春)

3. 2019年3月25日(火) 心臓血管外科学分野担当  
**Dr. Payam Akhyari**: Heinrich Heine University Düsseldorf, Germany  
**“Update from the Cardiovascular Surgery Laboratory in Duesseldorf/Garmany”**

4. 2019年4月2日(火) 環境医学分野担当  
**Prof. Neil Hogg**: Department of Biophysics, Medical College of Wisconsin, USA  
**“iNOS and breast cancer bioenergetics”**  
**Prof. Rakesh Pravinchandra Patel**: Department of Pathology, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, USA  
**“Endothelial N-glycan zip code and vascular inflammation: potential new targets for redox-dependent modulation of disease”**

要旨: NOS2 (inducible nitric oxide synthase of iNOS) has been implicated as a component in many aggressive tumor phenotypes, including melanoma, glioblastoma, and breast cancer. Nitric oxide has been well established as a modulator of cellular bioenergetics pathways, in many ways similar to the alteration of cellular metabolism observed in aggressive tumors. We attempt to bring these concepts together with the general hypothesis that one function of NOS2 and NO in cancer is to modulate metabolic processes to facilitate increased tumor aggression. There are many mechanisms by which NO can modulate tumor metabolism, including direct inhibition of respiration, alterations in mitochondrial mass, oxidative inhibition of bioenergetic enzymes, and the stimulation of secondary signaling pathways.

(文責: 守田匡伸)

5. 2019年4月15日(月) 病理診断学分野担当  
**Prof. Dr. Jerzy Adamski**: Helmholtz Zentrum Muenchen, Molecular Endocrinology and Metabolism, Neuherberg, Germany  
 Department of Biochemistry, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore  
**“Metabolic patterns of circadian rhythm”**

要旨: Circadian rhythm is a feature improving performance and evolutionary success of many organisms. Next to transcriptional control of circadian clock by BMAL or CLOCK further transcription-independent control mechanisms have been observed like that of pentose phosphate pathway and subsequent NAD(P)H generation. Multicellular organisms reveal body time with a multitude of metabolic processes synchronized at different time points. Tissue-specific processes might be disaligned in disease but the contribution of this process to pathogenesis is largely unknown.

We applied different omics approaches to analyse 24-hour

untargeted metabolomics of eight mouse tissues simultaneously. The data gathered describe temporal and spatial circadian metabolism challenged by high-fat diet (HFD). We demonstrated that nutritional challenge is able to rewire tissue-to-tissue metabolic communication and coherence. While a wide range of intra- and inter-tissue metabolite correlations describing potentially novel predictive biomarkers and pathogenic networks remains to be explored, this gained data can already serve as a basis for future studies integrating subcellular metabolomics data, clock gene mutants, additional feeding regimes, and exercise protocols. Specific time windows may reveal different susceptibility to pharmacological intervention in health and disease.

Dyar et al., 2018, Cell 174, 1571-1585

(文責: 笹野公伸)

6. 2019年4月22日(月) 医化学分野担当  
**Cisca Wijmenga**: Department of Genetics, University Medical Center Groningen  
**“Population Biobanks: from prediction to prevention of chronic diseases”**

要旨: オランダで大規模住民コホート研究およびバイオバンク事業である Lifelines が実施されている。本講演では Lifelines の概要、および Lifelines で得られた腸内細菌叢や疾患予測マーカーに関する最新の研究成果についてご講演いただいた。

オランダ北東部を中心とした 16 万 7 千人以上の地域住民が Lifelines に参加している。4 万 5 千人の 25~50 歳の index person を中心に、パートナー、子ども、父母を含めた三世代コホートで構成される。バイオバンク事業として、血漿・血清検体 300 万、尿検体 200 万、便検体 1 万、DNA 検体 16 万 7 千を取り扱っている。

腸内細菌叢に関する Lifelines-DEEP というアドオンコホートにて、便のメタゲノム解析やメタボローム解析が実施されている。腸内細菌叢の構成が、食事ではビール、ソーダ、タンパク質、摂取カロリーにより、薬剤ではプロトンポンプ阻害薬、スタチン系製剤、抗生剤、下剤、 $\beta$  遮断剤により、大きな影響を受けていた。さらに、Mendelian randomization 解析により腸内細菌叢や便代謝物と疾患との関連を検討したところ、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸のプロピオン酸が 2 型糖尿病のリスクを増加させ、他の短鎖脂肪酸である酪酸はインスリン分泌を促進していたことから、腸内細菌叢が短鎖脂肪酸を介して 2 型糖尿病に影響を及ぼしていることが明らかとなった。

疾患予測マーカーについては、skin autofluorescence (SAF) に着目した解析が実施されている。SAF は非侵襲的に advanced glycation endproducts (AGEs) を評価できる指標であるが、Lifelines の検討により、2 型糖尿病の検出における有用性が明らかとなった。

(文責: 宇留野晃)