

第106回 岡山医学会総会

日 時：平成19年 6 月 2 日（土）

場 所：岡山プラザホテル

（平成19年 6 月15日受稿）

受賞講演

結城賞

Increased expression of receptor for advanced glycation end products by synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*

腎・免疫・内分泌代謝内科学 砂堀克枝

最終糖化産物（AGE；advanced glycation endproducts）の受容体である RAGE（receptor for advanced glycation endproducts）の内因性リガンド EN-RAGE（extracellular newly identified RAGE binding protein）及び HMGB-1（highmobility group box chromosomal protein-1）は、関節リウマチ（RA）の関節液及び血清中に高濃度に存在する。我々は RA 滑膜及び末梢血単球における RAGE の発現について検討した。

免疫組織染色では、滑膜組織における RAGE 発現は変形性関節症（OA）と比較し RA で増強しており、滑膜表層 CD68陽性マクロファージによる強発現が特徴的であった。RAGE mRNA の検討では、RA 滑膜より分離した CD14陽性マクロファージで強い発現を認めた。一方、RA 線維芽細胞では RAGE mRNA 発現を認めなかった。健常人末梢血単球を IL-1 β 等の各種サイトカイン及び RA 滑膜細胞培養上清で刺激すると、RAGE mRNA の発現増強を認め、FACS 法による検討でも RA 滑膜細胞培養上清刺激で単球表面上の RAGE 発現が誘導された。

炎症性サイトカイン及び RAGE の内因性リガンドが豊富に存在する RA の炎症部位では、浸潤マクロファージの RAGE 発現が亢進しており、炎症の持続に関与する可能性が示唆された。

Reversal of mouse hepatic failure using an implanted liver-assist device containing ES cell-derived hepatocytes. *Nat Biotechnol*

消化器・腫瘍外科学 Alejandro Soto-Gutierrez
重症の急性肝不全は、一過性であっても肝移植が必要で

あり、その後生涯にわたる免疫抑制治療を施す必要がある。バイオ人工肝臓（BAL）にて治療できる可能性が大いにあるが、細胞ソースとしてヒト肝細胞が大量に調達できないといった問題がある。BAL 用の細胞ソースを新たに得るため胚性幹（ES）細胞に注目した。マウス ES 細胞を 3 種類の肝非実質性細胞と共培養しながら、線維芽細胞増殖因子 2、アクチビン A、および肝細胞増殖因子と培養液中に添加することで、ES 細胞を肝細胞へと分化誘導を行った。アルブミンプロモーターを用いた細胞選別法を使用することで、機能的肝細胞を選択的に分離、回収した。ES 細胞由来の肝細胞は肝臓特異的な遺伝子を発現していた。また、当該細胞は、アルブミンを培養上清中に分泌すると共に、培養液注に添加したアンモニア、リドカイン、およびジアゼパムを代謝することができた。90%肝切除した肝不全マウスに ES 細胞由来肝細胞を播種した BAL を皮下移植すると、マウスの肝機能が有意に改善し、生存期間も有意に延長した。

林原賞

Multicenter phase I study of repeated intratumoral delivery of adenoviral p53 in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*

遺伝子・細胞治療センター 藤原俊義

癌抑制遺伝子 p53を発現する非増殖型アデノウイルスベクター（ADVEXIN, Ad5CMV-p53）を用いた非小細胞肺癌の遺伝子治療を行った。岡山大学を中心に、多施設共同研究で15名の進行肺癌患者を治療した。ADVEXIN は、気管支鏡下あるいは CT ガイド下に腫瘍内に投与し、9 例は単独、6 例は抗癌剤シスプラチンと併用した。15例に63回の投与を行ったところ、93%に一過性の発熱がみられたが、特に重篤な副作用は認められなかった。13例（87%）で臨床効果の判定が可能であり、PR 1 例、SD10例、PR 2 例で、SDは 1 - 11ヶ月（中央値4.4ヶ月）継続した。治療

中，抗アデノウイルス抗体の存在にもかかわらず，12例中11例（92%）で p53 遺伝子発現が陽性であった。非小細胞肺癌患者への ADVEXIN の投与は，臨床上有用であり，認容性がある。第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験での追試が望まれる。

Fetal tolerance to maternal antigens improves the outcome of allogeneic bone marrow transplantation by a CD4⁺CD25⁺ T-cell-dependent mechanism. **Blood**

血液・腫瘍・呼吸器内科学 松岡賢市

【背景と目的】少子化が進む昨今，移植を必要としながら HLA 適合ドナーが見つからない患者に対して，HLA 不適合血縁者からの移植を実施する機会が増加している。これまで臨床移植の後方視的解析から，非遺伝母由来抗原（NIMA），および遺伝父由来抗原（IPA）は，GvHD や拒絶のターゲットになりにくい非自己 HLA であることが示されてきた。しかしながら，その細胞免疫学的機序は，明確にされていない。われわれはマウス BMT モデルを用いて，NIMA および IPA 免疫寛容が同種骨髄移植をもたらす効果，およびその機序について検討した。【方法】経胎盤的に母由来抗原に曝露された子（NIMA）モデルと，子抗原に曝露された母（IPA）モデルのマウスを作成し，子→母，母→子の骨髄移植を施行した。【結果】経胎盤的に母由来抗原に曝露された子マウスは，母抗原に対する寛容が導入され，“子→母”移植の生存期間を有意に延長した。GVHD の軽減を反映し，移植後の免疫学的回復も速やかであった。また担癌モデルを用いた実験では，GVL 効果が保持されていることも確認された。この効果は抗原特異的で，経胎盤的抗原曝露と母乳による抗原曝露によりもたらされた。一方，“母→子”移植では，有意な差は認められなかった。このような“NIMA 効果”は移植片を CD4⁺T 細胞に限定しても同様に確認されたが，この移植片から CD4⁺CD25⁺T 細胞を除去して移植すると“NIMA 効果”は消失した。【考察】子母間免疫寛容は，CD4⁺CD25⁺制御性 T 細胞を介して移植成績を改善しうることを示された。

Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. **Hepatology**

分子生物学 池田正徳

レポーターとしてルシフェラーゼを発現する C 型肝炎ウイルス（HCV）RNA 複製細胞（OR6）を基に開発した HCV RNA の複製レベルを簡便にかつ正確に定量できる OR6 アッセイシステム（特許出願中）を用いて，HMG-CoA レダクターゼの阻害剤で高脂質血症薬として汎用されてい

るスタチン剤の抗 HCV 作用を定量的に評価した。調べた 5 種類のスタチン剤（アトロバスタチン，フルバスタチン，ローバスタチン，プラバスタチンおよびシンバスタチン）のうち，フルバスタチンが最も強い抗 HCV 作用（50% 阻害濃度は 0.9 μM）を示すことを初めて見出した。その他のスタチン剤にも抗 HCV 作用が認められたが，意外にもプラバスタチンにはまったく抗 HCV 作用は認められなかった。スタチン剤の抗 HCV 効果はゲラニルゲラニオールの添加により減衰したことから，スタチン剤の抗 HCV 効果は単にコレステロールを低下させるだけの作用によるのではなく，タンパク質のゲラニルゲラニル化の抑制に関与していることを明らかにした。また，スタチン剤とインターフェロン（IFN）-α を併用すると，さらに強い抗 HCV 効果が発揮され，フルバスタチンと IFN-α の併用では，相乗的な抗 HCV 効果が観察された。C 型慢性肝炎患者に対する現行の IFN 治療（治癒率 50% 程度）にスタチン剤，特にフルバスタチンを併用薬として使用できる可能性について初めて言及した。

砂田 賞

Bilateral native lung-sparing lobar transplantation in a canine model. **J Thorac Cardiovasc Surgery**

腫瘍・胸部外科学 杉本誠一郎

両側生体部分肺移植術は脳死肺ドナー不足に対応する方法として容認されているが，胸腔内に下葉のみを移植するため体格の小さい患者に限られる。このため，体格の大きい患者に適用できる新しい生体肺移植術式である両側自己肺温存部分肺移植術の開発を行った。両側自己肺温存部分肺移植術を 12 組のイヌに施行した。ドナーの右中・下・縦隔葉を右グラフト，左下葉を左グラフトとし，レシピエントの自己肺である右上葉と左上・中葉を温存しながら，両グラフトを解剖学的位置に移植した。急性期実験（n = 6）では温存された自己肺への肺動脈分枝を結紮し移植肺機能を 3 時間評価した。慢性期実験（n = 6）ではレシピエントを免疫抑制下に 3 週間観察し気管支癒合や長期の移植肺機能を評価した。急性期実験では 6 例とも良好な移植肺機能を示した。慢性期実験では 6 例中 5 例が 3 週間生存し良好な移植肺機能や気管支癒合を示した。両側自己肺温存部分肺移植術はイヌモデルにおいて手技的に可能で，良好な呼吸機能や気管支癒合を示した。

Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart Journal*

循環器内科学

渡辺 敦之

Brugada 症候群は、右側胸部誘導に特徴的な ST 上昇を認め心室細動による突然死をきたす原因不明の症候群である。治療法としては植え込み型除細動器による心室細動発症時の除細動のみが有効である。しかし、症例の中では稀に頻回な心室細動 (arrhythmic storm) を呈し、治療に難渋するものが認められる。その際の薬物療法としてはイソプロテレノールが有効との症例報告は散見されるが、系統的なものではなく使用方法についても不明な点が多かった。そこで当院で経験した頻回な心室性不整脈を呈した Brugada 症候群 7 名における少量イソプロテレノール投与の治療効果および投与前後の心電図指標の検討をおこなった。症例はいずれも男性で平均年齢は 47 歳、全例入院前もしくは入院中に頻回な心室性不整脈を呈していた。全例に少量イソプロテレノールの静注後、持続投与をおこなった。全例で投与直後より心室性不整脈は抑制された。7 名中 4 名は 24 時間投与、残りの 3 名中 2 名は 72 時間投与後に不整脈は抑制された。1 名は中止直後より心室細動を頻回に認め、イソプロテレノールの投与下にて硫酸キニジンの内服を開始しイソプロテレノールの漸減、中止に成功した。心電図指標は、静注直後に心拍数増加とともに特徴的な ST 上昇は正常化し、持続静注中は心拍数は投与前に戻ったが ST 上昇は抑制されていた。Brugada 症候群における arrhythmic storm に対しては、心拍数の上昇を伴わない程度の少量のイソプロテレノールの投与で治療効果が得られる可能性が示唆された。

新 見 賞

A Genetic Variant of the Serine Racemase Gene Is Associated with Schizophrenia. *Biological Psychiatry*

精神神経病態学

森田 幸孝

統合失調症患者 525 名、健常対照者 524 名において、グルタミン酸 NMDA 受容体の内因性アゴニストの D-serine の合成酵素である serine racemase の遺伝子解析を行った。この遺伝子のプロモーター領域に 5 つの多型を同定し、遺伝子相関解析の結果、IVS1a+465C アレルおよびこれを含む特定のハプロタイプが統合失調症、とくに妄想型と有意に相関し、発症危険因子であることを発見した。このアレルはルシフェラーゼアッセイから遺伝子転写が約 60% 低下するアレルであることも明らかにした。一方で、血清総

serine および D-serine 濃度とは相関していなかった。以上より末梢 serine racemase には影響せず、脳内の serine racemase の転写を低下させ、それが脳内 NMDA 受容体の活性不全をもたらし、統合失調症を発症危険因子となることが推測される。

Methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity is regulated by quinone formation-related molecules. *FASEB Journal*

神経情報学

宮崎 育子

メタンフェタミン (METH) のドパミン (DA) 神経終末に対する急性毒性には、DA の自動酸化に伴う活性酸素・窒素種の生成が関与していると考えられてきた。しかし、活性酸素・窒素種の生成みでは、DA 神経終末に比較的特異的な神経障害を十分に説明できない。これに対して、細胞質内で過剰となった遊離 DA の自動酸化により生成される DA キノンなどのキノン体生成が、DA 神経特異的酸化ストレスとして注目されている。DA キノンは様々な機能蛋白と結合しその機能を障害する。本研究では、METH による DA 神経細胞死におけるキノン体生成の関与について、METH 添加培養 DA 系神経細胞 CATH.a ならびに METH 投与マウスを用いて検討した。CATH.a 細胞では、METH (1-4 mM) 添加により細胞毒性発現と平行して濃度依存的なキノプロテイン (キノン-蛋白結合体) の増加が認められた。METH (4 mg/kg × 4, i.p., 2 時間毎) 投与 3, 14 日後のマウス線条体では、ドパミントランスポーターの脱落と一致してキノプロテインの有意な増加がみられた。また、キノン還元酵素の誘導薬 BHA (25-100 μM) 前処置により、CATH.a 細胞での METH 添加によるキノプロテイン増加および細胞毒性が濃度依存的に抑制された。さらに、DA あるいは DA キノンを速やかにメラニンに変換する酵素チロシナーゼの阻害剤を添加した細胞およびチロシナーゼ欠損マウスを用いた検討では、チロシナーゼが METH の DA 神経毒性に対して保護的に働くことを明らかにすることができた。これらの結果より、METH による急性 DA 神経毒性において、DA キノン生成が DA 神経特異的酸化ストレスとして神経障害性に働いていること、さらに METH 毒性はキノン体生成関連分子により調節されていることを明らかにした。

山田 賞

Oesophageal squamous cell carcinoma may develop within a background of accumulating DNA methylation in normal and dysplastic mucosa. *Gut*

消化器・腫瘍外科学

石井 龍 宏

食道扁平上皮癌の癌化の仕組みは、食道上皮の前癌病変と p53 遺伝子変異の集積に関連することが明らかになっているが、癌化過程 (dysplasia-carcinoma シーケンス) の分子機構は未だ不明である。一方、近年遺伝子の構造変化が無くてもその修飾により発現が調節される (プロモーターメチル化) 機構が注目されている。

本研究では、14種の癌関連遺伝子の DNA プロモーターメチル化経路と、p53変異経路に着目し、42例の健常人食道粘膜 (42例) と、56例の食道癌症例の正常粘膜、前癌病変、癌病変における各段階の変化を詳細に解析した。

この結果、食道癌背景粘膜においてメチル化異常が段階的に増加していき、メチル化異常の蓄積した前癌病変より p53 変異が出現し癌化に至る過程、すなわち dysplasia-carcinoma シーケンスの分子機構をはじめ明らかにした。

Mutational and epigenetic evidence for independent pathways for lung adenocarcinomas arising in smokers and never smokers. *Cancer Research*

呼吸器外科

豊岡 伸 一

ジェネティック、エピジェネティックな異常は肺の癌化において重要な役割を担っている。ジェネティックな異常では EGFR, K-ras 遺伝子変異が相互に排他的関係にある

異常であり、エピジェネティック異常では p16 などの腫瘍抑制遺伝子のメチル化が知られている。本研究は、肺腺癌のジェネティック異常とエピジェネティック異常の関係についての検討である。EGFR 変異肺癌ではエピジェネティック異常を有していない肺腺癌が多く、K-ras 変異肺癌ではエピジェネティック異常も有している肺腺癌が多いことを証明した。

In vivo imaging of lymph node metastasis with telomerase-specific replication-selective adenovirus. *Nature Medicine*

消化器・腫瘍外科学

岸本 浩 行

近年 CT, US, MRI 等さまざまな画像診断手段が進歩しているが、未だに微小癌を組織学的診断なくして確定することは困難である。外科手術の際に、リアルタイムに微小癌組織や転移リンパ節を同定する技術は、過不足ない切除を行う患者にやさしい外科治療に重要である。われわれは、テロメラーゼ依存性制限増殖型アデノウイルスに蛍光蛋白質である GFP 遺伝子を搭載し (OBP-401)、癌細胞を特異的に可視化することに成功した。ヌードマウス同所性直腸癌リンパ節転移モデルにおいて、OBP-401の原発腫瘍内投与後に高感度 CCD 蛍光検出カメラでトレースすることにより、大動脈周囲の転移リンパ節を特異的に検出することが可能であった。OBP-401はウイルス増殖により最終的には癌細胞死を誘導するため、診断・治療を兼ねることができる。OBP-401を用いた腫瘍検出技術は、生体内で転移リンパ節を検出する外科ナビゲーション・システムの臨床前モデルとなる可能性がある。

就任教授講演

窒素ストレスとニトロチロシン

公衆衛生学

荻野 景 規

1986年内因性 NO (一酸化窒素) が発見され、1998年 Robert Furchgott, Luis Ignarro, Ferid Murad らがノーベル医学生理学賞を受賞して以来、NO 研究の領域は急速に広がっている。NO は主に 3 種類の NO 合成酵素によりアミノ酸のアルギニンより合成され、guanylate cyclase のヘム部分に結合し、同酵素を活性化し、cyclic GMP レベルを上昇させ、血管平滑筋を拡張させたり、血小板凝集を阻止すること等が知られている。最近、cyclic GMP に依存しない NO の平滑筋拡張機序として、蛋白質のシステインのニトロソ化が指摘され、蛋白質の機能を変化させることにより、細胞増殖やアポトーシスの抑制や、炎症の惹起等

に関与することも知られている。一方、炎症の場に於いては、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) より多量の NO が産生され、ラジカルの性質から、同時に産生されたスーパーオキシド (O_2^-) と反応しペルオキシナイトライト ($ONOO^-$) が生成される。 $ONOO^-$ は反応性に富み、蛋白質のアミノ酸のチロシンをニトロ化し、3-ニトロチロシン (NO_2 -Tyr) を生成する。 NO_2 -Tyr の検出は、 $ONOO^-$ の発生のバイオマーカーとして認識されていたが、最近、ペルオキシダーゼやヘム蛋白質による亜硝酸イオン (NO_2^-) の酸化による二酸化窒素 (NO_2) の生成の関与も指摘されている。我々は、喘息実験モデルに於いて、アルギナーゼの誘導に伴うアルギニンの低下からくる非カップリング NOS による NO_2 -Tyr の生成の可能性を指摘した。また、チロシン

ンのニトロ化は、種々の方法により血清又は血漿中の濃度測定が試されており、我々も HPLC-ECD 法を開発した。多検体を用いた疾患のリスク評価には、ELISA 法が使用されている。これまで、血中 NO₂-Tyr が上昇する疾患として認められているのが動脈硬化症と糖尿病である。そこで、動脈硬化症や糖尿病の原因として注目されているメタボリック症候群に於ける血清中 NO₂-Tyr の疫学的検討を行っているので、その最新の結果を紹介する。

肺移植の現状

腫瘍・胸部外科学

伊達 洋至

岡山大学の肺移植は、1998年に始まり、過去8年あまりに58例の肺移植（脳死肺移植11例、生体肺移植47例）を実施した。日本国内の約60%にあたる。脳死ドナーの数が極端に少ないため、生体肺移植が中心となっている。対象疾患は、原発性肺高血圧症、特発性間質性肺炎、閉塞性細気管支炎、肺リンパ脈管筋腫症、気管支拡張症などが多く、欧米で多い肺気腫や嚢胞性肺線維症は稀である。

岡山大学の適応疾患別肺移植施行例(2007年5月18日現在)

疾患名	脳死肺移植	生体肺移植	計
原発性肺高血圧症	4	15	19
特発性間質性肺炎	0	12	12
閉塞性細気管支炎	1	8	9
肺リンパ脈管筋腫症	4	4	8
気管支拡張症	0	4	4
アイゼンメンジャー	1	1	2
間質性肺炎	1	0	1
嚢胞性肺線維症	0	1	1
肺気腫	0	1	1
肺好酸球性肉芽腫症	0	1	1
計	11	47	58

疾患によって、脳死肺移植待機中の生存率は大きく異なる。特発性間質性肺炎は病状の進行が早く、脳死ドナーの少ない日本では、待機期間を生存し、脳死肺移植を受けるチャンスは少ない。一方、肺リンパ脈管筋腫症は、進行が遅く、脳死肺移植を受けるチャンスも多い。脳死肺移植を待機できない重症例が生体肺移植の適応となる。肺移植の適応とされた患者のうち肺移植を受けることのできなかった患者の半数は2年半で死亡した。一方で肺移植後の患者の予後（5年生存率82%）は極めて良好であった。脳死ドナーの増加が待たれるところである。

