

第528回 広島大学医学集談会

第39回 広島大学大学院医歯薬学総合研究科発表会（医学）

（平成 23 年 5 月 12 日）

1. Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy

（ITPA 遺伝子の遺伝子多型のペグインターフェロン・リバビリン療法治療効果およびリバビリンによる貧血への影響について）

阿座上 隆広

創生医科学専攻先進医療開発科学講座
（分子病態制御内科学）

ITPA gene の遺伝子多型（SNP）と C 型慢性肝炎治療におけるペグインターフェロン・リバビリン投与中のヘモグロビン値（Hb）低下との関係が報じられている。今回の検討では、ペグインターフェロン・リバビリン治療中の貧血に関連する因子を 1002 名（うち Genotype 1 は 830 名）の患者で解析した。rs1127354 genotype CC では、non-CC に比べて治療開始後速やかに Hb が減少した。また Genotype CC ではリバビリン減少量の積算量が non-CC の患者に比べて高頻度であった。

規定のリバビリン量の 80% 以上を投与された患者は genotype CC の患者で有意に少なく、特に治療前の Hb が 13.5-15.0 g/dL の患者で特に顕著で（ $p < 0.03$ ）あり、SVR（sustained viral response）率は明らかに低かった。SVR に対する独立因子として IL28B locus の SNP（rs809991）、BMI、年齢、肝線維化、ITPA SNP rs1127354 と治療前の Hb 値を抽出した。

今回の結果から、治療前の Hb 値 13.5 g/dL 未満の患者、もしくは rs1127354 genotype CC で Hb 値が 13.5-15.0 g/dL の患者では患者の貧血予防を講ずる必要があると思われた。

2. Masked hyperprolactinemia: tumor-derived factors inhibiting prolactin secretion caused by pituitary-stalk damage

（仮面高プロラクチン血症：下垂体茎障害によるプロラクチン分泌に対して腫瘍由来因子がプロラクチン産生細胞からの分泌を抑制する病態）

木下 康之

創生医科学専攻先進医療開発科学講座
（脳神経外科学）

下垂体茎障害型高プロラクチン（PRL）血症は下垂体茎が腫瘍によって圧迫され、ドパミンの輸送障害が生じるためとされるが、科学的に証明する報告はない。我々は下垂体茎障害型高 PRL 血症の新たな病態を検討した。

対象は 2005 年 1 月 - 2009 年 3 月に手術を行った PRL 非産生性下垂体腺腫 106 例。高 PRL 血症と①腫瘍体積及び上方進展の程度。②内分泌学的な下垂体前葉ホルモン分泌能低下。③免疫組織学的な Leukemia inhibitory factor（LIF）発現の程度、との関連について検討した。

高 PRL 血症と①あるいは②との間に有意な関連性は認められなかった。高 PRL 血症の頻度と③との間には有意な逆相関が認められた。

本研究では腫瘍由来因子の 1 つ LIF によって下垂体茎障害による高 PRL 血症の出現が阻まれていることが示唆された。我々はこの病態を「仮面高 PRL 血症」として初めて報告した。

3. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) is a prognostic biomarker in patients with surgically resected nonsmall cell lung cancer

（Krebs von den Lungen-6 (KL-6) は外科的切除された非小細胞肺癌症例の予後因子である）

田中 惣之輔

展開医科学専攻病態制御医科学講座
（分子内科学）

【背景】 KL-6 は間質性肺炎の血清マーカーとして汎用されているが、腫瘍マーカーとしての有用性も報告されている。

【目的】 外科的切除された非小細胞肺癌における KL-6 の発現パターンならびに血清 KL-6 値が予後因子となりうるか検討する。

【対象と方法】2000年7月～2008年8月に当院で外科的切除された非小細胞肺癌103例（男性65例，女性38例），（腺癌78例，扁平上皮癌16例，その他9例）を対象とした。抗KL-6抗体による免疫組織染色を行いその発現パターンと予後との関連を検討した。また術前血清KL-6値と予後との関連を検討した。

【結果】KL-6の発現パターンは，極性が保たれた群と極性が喪失した群に分類され，喪失した群で予後が不良であった。また血清KL-6値が高値である群は低値である群に比し予後不良であった。

【結語】KL-6の発現パターンと血清KL-6値は術後症例の予後因子となりうる事が示唆された。

4. Newly-developed compression fractures after percutaneous vertebroplasty: comparison with conservative treatment.

（経皮的椎体形成術後に生じる新規圧迫骨折：保存的治療との比較）

帖佐 啓吾
展開医科学専攻病態情報医科学講座
（放射線診断学）

【目的】経皮的椎体形成術（PVP）施行後に生じる新たな圧迫骨折について検討する。

【対象・方法】対象は，骨粗鬆症で圧迫骨折を生じた患者でPVPを施行した794名・1500椎体およびPVPを施行せず経過を見た349名・517椎体である。新たな圧迫骨折を生じる頻度，期間，椎体レベルについて後ろ向きに検討した。

【結果】PVP施行群と非施行群の比較では，再骨折の発生率および期間に統計学的な有意差を認めなかった。また隣接椎体の再骨折率はPVP施行群が，同一椎体の再骨折率はPVP非施行群が有意に高かった。一方，PVP施行群における再骨折は約半数が隣接椎体の骨折であった。

【結論】PVPに起因する新たな圧迫骨折が生じる可能性は否定できないが，PVP非施行例においても再骨折の防止は困難であり，PVPを施行することにより早期除痛・離床が期待できると考えられた

5. The effects of CD133-positive cells to a non-vascularized fasciocutaneous free graft in the rat model

（筋膜付き遊離皮膚移植におけるヒト末梢血由来CD133陽性細胞移植の効果）

中西 美紗
展開医科学専攻病態制御医科学講座
（整形外科学）

【目的】CD133陽性細胞は高い血管新生能を持つ細胞として注目されている。今回の研究の目的は，生着不可能と考えられてきた筋膜付き遊離皮膚移植に，当細胞（ヒト末梢血由来）移植を併用し，生着率・組織学的変化について比較・検討することである。

【モデル】ラットの腹部から2×5cmの腹直筋前鞘をふくむ皮膚片を背部に移植し，定点筋膜下に当細胞計10⁵個+PBSを分注した（対象群はPBSのみ）。

【結果】生着率における有意差はなかった。しかし実験群において組織学的に癒痕組織は少なく，注入部位での血管増生を認め，真皮はより成熟していた。

【考察】当細胞投与によっても植皮の生着には有意差を見出せず，細胞療法による血流再開には時間を要することが示唆された。一方，当細胞は環境に合わせてサイトカンなどの調節因子を分泌することが報告されているので，本研究においても同様の機序が関与したと考えられた。

6. Prognostic significance of expression patterns of EGFR family, p21 and p27 in high-grade astrocytoma

（悪性星細胞腫におけるEGFR family, p21及びp27の発現パターンの予後推測における重要性）

並河 慎也
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
（脳神経外科学）

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) familyにはerbB-1, erbB-2, erbB-3, erbB-4がある。悪性星細胞腫における各々の発現と予後に関して十分解明されていない。悪性星細胞腫59例にて，EGFR family, p21, p27の発現と転帰について検討する。対象は1995年から2005年までに，手術を施行した退形成星細胞腫24例，膠芽腫35例，計59例である。EGFR family, p21, p27の発現は免疫組織化学染色を行い，生存期間との相関を検討した。EGFR familyの発現はerbB-1が67.8%，erbB-2が28.8%，erbB-3が5.1%，erbB-4が75.0%であった。p21, p27の低発現は84.8%, 45.8%であった。多変量解析にてerbB-1 (p=0.017), erbB-4 (p=0.004)の発現と，p27 (p=0.006)の低発現は有意に生存期間を短縮させた。悪性星細胞

腫において erbB-1, erbB-4 の発現と p27 の低発現は、予後不良に結びつく可能性がある。

7. DSC2 is a new immunohistochemical marker indicative of squamous differentiation in urothelial carcinoma

(DSC2 は尿路上皮癌の扁平上皮分化を検出する新規免疫染色マーカーである)

林 哲太郎

創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座
(分子病理学)

尿路上皮癌の一部でも扁平上皮への分化を含む症例は純粋な尿路上皮癌と比べ stage が高いため、扁平上皮への分化を診断する免疫染色マーカーが求められている。我々は膀胱扁平上皮癌で尿路上皮癌より高発現する遺伝子として報告された Desmocollin2 (DSC2) の免疫組織学的検討を行った。DSC2 は扁平上皮への分化を含む尿路上皮癌において 25 例中 24 例 (96%) で発現が認められたが、純粋な尿路上皮癌 85 例では発現は認められなかった。更に DSC2 は扁平上皮への分化を示す部分でのみ発現が確認された。この DSC2 は尿路上皮特異的な Uroplakin III の発現とは完全に排他的な発現を示し、EGFR の発現とは相関することが確認された。また DSC2 の発現は病期の進行や予後不良と相関することがわかった。以上より DSC2 は尿路上皮癌と扁平上皮への分化を鑑別する有用な免疫染色マーカーとなることが示唆された。

8. Relationship between the cAMP levels in leukocytes and the cytokine balance in patients surviving gram negative bacterial pneumonia

(グラム陰性菌肺炎を経験した患者における白血球のサイトカイン分泌パターンの変化及び細胞内サイクリック AMP レベルとの相関性)

松本 富夫

創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(外科学)

【目的】グラム陰性菌肺炎を経験した患者の白血球を LPS 刺激して分泌される cytokine の解析を行い、白血球内 cAMP が分泌調節を行っているかと仮説を立て検証した。

【方法】対象は 26 名の患者群と 18 名の健康群。患

者群は喀痰培養でグラム陰性桿菌が検出されている 50 歳以上。

【結果】1. 患者群の白血球は、G-CSF, MMP-9 の分泌能亢進を、IL-12p70, TNF-a の分泌能低下を有意に認めた (p<0.001)。

2. 患者群では白血球内 cAMP レベルが高く、白血球内 cAMP レベルと G-CSF, MMP-9 分泌能には正の相関を、IL-12p70 分泌能には負の相関を認めた。

【結論】グラム陰性菌肺炎を経験した患者では、白血球の炎症性サイトカインの分泌能低下と、抗炎症性サイトカイン、修復因子の分泌能亢進が認められ、白血球内の cAMP レベルが関与していることが強く示唆された。

9. Expression of microRNA-146a in osteoarthritis cartilage

(変形性関節症の関節軟骨における microRNA-146a の発現)

山崎 啓一郎

展開医科学専攻病態制御医科学講座
(整形外科学)

変形性関節症 (OA) は関節軟骨の進行性的変性を特徴とし、軟骨の恒常性維持の破綻により軟骨が変性すると考えられている。microRNA-146a (miR-146a) は、自然免疫・炎症反応の微調整を担っており、炎症性サイトカインにより発現が誘導される。炎症性サイトカインは軟骨変性に重要な役割を担っていることから、miR-146a の OA 軟骨における発現を解析した。miR-146a と Col2 a1 の発現は初期 OA 軟骨で発現が強く OA 進行とともに減少し、MMP-13 の発現は OA 進行とともに増加していた。プロテオグリカンが失われた軟骨表層で miR-146a 発現細胞が多数存在し、初期 OA 軟骨でその傾向が強かった。またヒト正常軟骨細胞において、IL-1 β 添加により、miR-146a の発現量は有意に増加した。以上の結果より miR-146a が OA の病態に関与していることが示唆された。

10. Therapeutic potential of propagated hepatocyte transplantation in liver failure

(肝不全に対する培養増殖肝細胞による細胞療法の可能性)

天野 尋暢

創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(外科学)

【目的】培養増殖させた肝細胞の細胞移植の有効性を、急性肝不全ラットモデルへの移植により証明する。

【方法】培養増殖肝細胞 (Culture-propagated hepatocytes: CPHEPs) は、新鮮肝細胞 (Freshly isolated hepatocytes: FIHEPs) を約3倍に増殖させて得られた。CPHEPs, FIHEPsを急性肝不全モデルラットの脾臓内に移植し治療効果を評価。

【結果】 15×10^6 個のCPHEPsを移植した群 (CPHEP群) の生存曲線は、FIHEPs移植群 (FIHEP群) と同等であり、Control群と比較して有意に延命効果を示した ($p < 0.01$)。各種肝関連の血液データも、CPHEP群はFIHEP群と同様に改善を認め、炎症性サイトカインもControl群と比較して有意に抑制していた。

【結論】急性肝不全における培養肝細胞を使った治療の可能性が示唆された。

11. Efficacy of Erlotinib for brain and leptomeningeal metastases in patients with lung adenocarcinoma who showed initial good response to Gefitinib

(ゲフィチニブの奏功後、耐性となった肺癌中枢神経転移に対するエルロチニブの効果)

片山 達也
展開医科学専攻病態制御医科学講座
(外科学)

【背景】肺癌の癌性髄膜炎に対して、ゲフィチニブ(以下 G) を増量したとの報告より、高用量の G の代わりにエルロチニブ (以下 E) の中枢神経転移への効果を検討した。

【対象, 方法】Gにより一旦抗腫瘍効果を得たが後に抵抗性を示し中枢神経病変が増悪した7症例に対して、Eを投与し調査、解析した。

【結果】症例はすべてEGFR遺伝子変異を有する腺癌。Gの服用期間中央値は310日。抗腫瘍効果はPR 3例, SD 3例, PR 1例であった。5例の症状, 3例のPSが改善した。すべてのCEAが減少した。全生存期間中央値は88日であった。1例の髄液よりT790Mの遺伝子変異を認めた。

【考察】EはGに比べ血液脳関門をより多く通過する事が薬剤変更による奏効に関係していると考えた。一方、耐性遺伝子であるT790Mが存在すると、効果は期待できない。Gが抵抗性となった中枢神経転移症例には、Eの投与が選択肢の一つになりうる。