

## 第66回 広島大学研究科発表会（医学）

（平成 28 年 11 月 4 日）

### 1. Effect of Gonadotropin and Adrenocorticotropic Hormone Secretion on Invasiveness of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas: A Cell Culture Study （非機能性下垂体腺腫の浸潤性に対するゴナドトロピンと ACTH 分泌の影響：細胞培養研究）

確井 智  
創生医科学専攻・先進医療開発科学講座  
（脳神経外科学）

【緒言】非機能性下垂体腺腫において免疫組織学的に全ての下垂体前葉ホルモンに陰性を示すものも細胞培養では微量に分泌していることが報告されている。そこで細胞培養による非機能性下垂体腺腫のホルモン分泌能と臨床的特徴について検討した。

【対象と方法】対象は非機能性下垂体腺腫の 63 例。細胞混濁液を  $5 \times 10^5$  cells/ml で 2 時間培養し、各種下垂体前葉ホルモンを測定した。gonadotropin 群（G 群）、ACTH 群（A 群）、gonadotropin + ACTH 群（GA 群）の 3 群に分け、臨床的特徴を検討した。

【結果】G 群は 33 例、A 群は 19 例、GA 群は 9 例であった。A 群は G 群と比べ、女性、海綿静脈洞進展例、嚢胞形成、Knosp4 が有意に多かった。GA 群は G 群と臨床的特徴が類似していた。

【結語】これまで ACTH 分泌が腫瘍浸潤と相関していると報告されているが、gonadotropin 分泌が腫瘍浸潤を抑制していることが示唆された。

### 2. Modifications of tau protein after cerebral ischemia and reperfusion in rats are similar to those occurring in Alzheimer's disease —Hyperphosphorylation and cleavage of 4- and 3-repeat tau

（ラット脳虚血再灌流後のタウ蛋白の修飾は、アルツハイマー病における修飾に類似する —3 リピートタウと 4 リピートタウの過剰リン酸化と切断について）

藤井 裕樹  
創生医科学専攻・病態探究医科学講座（脳神経内科学）

ラット脳虚血再灌流モデルを対象として、脳虚血のタウオバチーとしての側面を生化学的・病理学的に検討した。6 週齢の雄性 Wistar ラットを用いて、中大脳動脈虚血再灌流モデルを作成した。Western blot (WB) による生化学的な検討では、Asp<sup>421</sup> で切断されたタウの発現が、25 kDa の 4 リピートタウ (4R) フラグメント、17 kDa の 3 リピートタウ (3R) フラグメントの発現よりも先行した。Phos-tag を用いた WB により、4R と 3R が共に虚血側で過剰にリン酸化されることが示された。また免疫組織学的検討では、4R、3R、リン酸化 PHF タウの染色性が虚血側の核周部で亢進しており、neuropil から核周部へのタウの再分布が示唆された。さらにガリアス染色にて虚血側で嗜銀性がみられた。SMI312 の蛍光染色では虚血側で varicosity の発現が増加した。これら脳虚血再灌流後のタウの生化学的・病理学的変化は AD と類似していた。タウの修飾により、微小管への結合能が低下し、分布が変化すると共に、微小管不安定化による軸索輸送の障害が推測された。

### 3. Mustard gas exposure and mortality among retired workers at a poisonous gas factory in Japan: a 57-year follow-up cohort study （マスタードガス曝露が死亡原因に及ぼす影響の調査：57 年間にわたる大久野島毒ガス工場元従業員の追跡コホート研究）

向田 賢市  
展開医科学専攻・病態制御医科学講座（分子内科学）

【目的】マスタードガス (MG) 曝露が長期予後に与える影響について調べるため、大久野島毒ガス工場 (1929 年～1945 年稼働) の元従業員を対象に 2009 年までの予後調査を行った。

【方法】元従業員 3,618 人 (男性 2,392 人、女性 1,226 人) の主要な死因について標準化死亡比 (SMR) を計算した。SMR が有意に高かった死因については、職種群のハザード比と勤務期間の積「大久野島 MG インデックス」によって対象を 3 群に分け、累積死亡率を比較した。

【結果】上気道癌 (SMR 3.06)、肺癌 (SMR 2.01)、

胃癌 (SMR 1.20), 肝癌 (SMR 1.67), 慢性気管支炎及び肺気腫 (SMR 4.84) による死亡率が有意に高かった。呼吸器癌 (上気道癌及び肺癌) と慢性気管支炎及び肺気腫では, 大久野島 MG インデックスの高い群ほど累積死亡率が有意に高かった。

【結論】MG 曝露は呼吸器癌と慢性気管支炎及び肺気腫による長期死亡リスクを有意に増加させた。大久野島 MG インデックスは MG 曝露量を推定するうえで有効な指標となり得る。

#### 4. Linagliptin Ameliorates Methylglyoxal-induced Peritoneal Fibrosis in Mice

(メチルグリオキサールによる腹膜線維化に対するリナグリプチンの効果)

永井 巧雄

医歯薬学専攻・医学講座 (腎臓内科学)

腹膜透析は, 患者の生活の質, 医療経済面からも優れた治療法であるが, 腹膜透析の継続によって, 致命的な被嚢性腹膜硬化症を合併することが, 妨げる要因となっている。

近年, 透析液中に含まれるメチルグリオキサール (MGO) が, 腹膜障害に寄与することが明らかにされた。一方, 血糖降下薬として, 臨床使用されている dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は, 血糖降下作用とは独立して, 多臓器での保護効果を有しており, 腹膜線維化に対しての効果を示唆した。

本研究では, MGO 刺激によるマウス腹膜障害モデルにおける DPP-4 阻害薬の有効性に関して, MGO マウスにおける GLP-1 receptor 発現が, 腹膜中皮細胞ではなく, 炎症細胞に局在し, 細胞実験においても THP-1 細胞上にその発現を確認した。これらの結果より, リナグリプチンの抑制効果は, 抗炎症作用を介して腹膜の線維化を抑制したと考えられた。

#### 5. Risk stratification of ventricular fibrillation in Brugada syndrome using noninvasive scoring methods

(非侵襲的スコアリング方法を用いたブルガダ症候群における心室細動のリスク層別化)

川副 宏

医歯薬学専攻・医学講座 (循環器内科学)

ブルガダ症候群において突然死リスクが予測可能な

診断法は確立されていない。今回我々は非侵襲的なパラメータを用いて, BrS 患者を対象とした新しい VF リスク予測モデルを構築した。VF 確認例 (n = 35) および VF 非確認例 (n = 108) の日本人 BrS 患者計 143 例を後向きに登録し単変量解析により関連性が認められたリスク因子に関して多変量ロジスティック回帰分析を行った。失神の既往歴,  $V_1$  の r-J 間隔,  $V_6$  の QRS 時間, および Tp-e ディスパージョンを独立予測因子として特定しこれらを用いて予測モデルを構築した (曲線下面積 [AUC] 0.869, 感度 97.1%, 特異度 65.7%)。1 個抜き交差検証法でもモデルの良好な予測能が示唆された。ロジスティックモデルに基づいて VF 発現の個別リスク予測に利用可能なノモグラムを作成した。BrS 診断後の追跡調査においても良好な予測能が示唆された。

#### 6. Incomplete cure of tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to rapid atrial fibrillation by heart rate control without sinus conversion

(頻拍性心房細動による頻拍誘発性心筋症の治療は洞調律維持を伴わない心拍数コントロールでは不十分)

西薬 顕典

医歯薬学専攻・医学講座 (循環器内科学)

頻拍性心房細動による頻拍誘発性心筋症 (tachycardia induced cardiomyopathy: TIC) に対する治療として, 心拍数コントロールあるいは洞調律維持のいずれが望ましいのかを検討するために, 以下の 4 グループの臨床データを比較した: 頻拍性心房細動により TIC の既往があり洞調律 (グループ 1, N=20), TIC の既往があり持続性心房細動 (グループ 2, N=32), TIC の既往がなく洞調律 (グループ 3, N=377), TIC の既往がなく持続性心房細動 (グループ 4, N=225)。グループ 2 においてほかのどのグループよりも, 修正洞結節回復時間と平均左房圧が高値であった (それぞれ  $P < 0.001$ )。グループ 2 においては, 肺静脈隔離後に洞調律が維持できていれば, 左室駆出率はほぼ正常化した。TIC の既往は肺静脈隔離後の心房細動再発の危険因子ではなかった ( $P=0.36$ )。洞調律化を伴わない心拍数コントロールは TIC 患者の心不全を十分に代償していない可能性がある。

#### 7. Maintenance of the functional integrity of mouse hematopoiesis by EED and promotion of leukemogenesis by EED haploinsufficiency

(ポリコーム複合体の構成因子 EED は造血幹細胞の機能維持に必須であり, EED ハプロ不全は白血病感受性を亢進させる)

池田 健一郎

医歯薬学専攻・医学講座 (疾患モデル解析)

最近, 多くの腫瘍においてヒストン H3K27 のメチル化を触媒するポリコーム複合体 (PRC2) の構成因子の機能欠失変異が報告されている。我々は後天的に PRC2 構成因子である EED の欠損を誘導可能にしたコンディショナルノックアウト (cKO) マウスを作製し, 成体造血における EED 欠損の生物学的機能及び疾患発症への意義について解析を行った。EED cKO マウスでは造血幹細胞の細胞周期および接着異常が誘導され, その結果マウスは汎血球減少を伴う造血不全により死亡することを明らかとした。また, EED をヘテロ欠損した造血幹細胞では白血病感受性の亢進を認めることも併せて示した。これらの結果は, EED が造血幹細胞維持に必須であり, EED のハプロ不全が白血病病に寄与していることを証明したものである。

#### 8. Biological implications of somatic DDX41 p.R525H mutation in acute myeloid leukemia (急性骨髄性白血病における DDX41 p.R525H 体細胞変異の生物学的意義)

角野 萌

医歯薬学専攻・医学講座 (血液・腫瘍内科)

DDX41 は ATP 依存性の RNA ヘリケースであり, 低頻度ながら血液悪性腫瘍で報告されている。このたび mRNA シークエンスにより急性骨髄性白血病の 3 症例で p.R525H 変異を同定し, いずれも低形成白血病の診断であった。この変異は以下の機序で低形成白血病の病態に関与しているのではないかと考えられた。(1) 変異により ATPase 活性が低下しリボソーム合成に異常を来す (2) 核小体ストレスにより過剰となったリボソーム蛋白質が MDM2 と結合する (3) MDM2 による RB のユビキチン化が阻害される (4) RB は E2F に結合しその転写活性を抑制し, 細胞周期に関連した遺伝子の転写を阻害することによりアポトーシスや cell cycle arrest が生じる (5) 造血幹細胞は静止状態にありこのような核小体ストレス下でも生存は可能であるが活発な細胞増殖や分化はできず低形成白血病を来す と考えられた。

#### 9. Prognostic impact of para-aortic lymph node micrometastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma

(膵癌における傍大動脈リンパ節微小転移の予後への影響)

河毛 利顕

医歯薬学専攻・医学講座 (外科学)

【目的】膵癌における傍大動脈リンパ節 (PALN) 微小転移の予後へ影響を検討した。

【対象と方法】1999 年 5 月～2015 年 11 月までに, 当院で根治術を施行した膵癌 242 例を対象とした。PALN パラフィン包埋組織片を免疫染色で再評価し, 予後との相関を検討した。

【結果】25 例に HE 染色で PALN 転移陽性 (C 群) を認め, それを除く 21 例に免疫染色で微小転移陽性 (B 群) を認めた。PALN 転移陰性群 (A 群), B 群, C 群に 3 分類した。OS に対する単変量解析では, A 群に対して B 群 ( $p = .004$ ), C 群 ( $p = .003$ ) は有意に予後不良, B 群と C 群の予後には有意差を認めなかった ( $p = .874$ )。多変量解析では, 術後補助化学療法 ( $p < .001$ ), PALN 微小転移 ( $p = .046$ ), HE 染色陽性 ( $p = .023$ ) が独立した予後不良因子であった。

【結論】膵癌の PALN 微小転移は, 予後不良因子となり得ることが示唆された。

#### 10. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma

(大腸 T1 癌治療後の長期予後)

朝山 直樹

医歯薬学専攻・医学講座 (消化器・代謝内科)

##### 【検討 1】大腸 T1 癌治療後の長期予後

当院における大腸 T1 癌 322 例の長期予後を解析し, 大腸癌治療ガイドライン 2014 年度版 (以下ガイドライン) の妥当性と再発形式を解析し, 内視鏡的摘除 (ER) そのものが追加外科手術後の予後に影響を与えるかについて検討した。ER 後にガイドラインに基づく根治基準内病変と判定した大腸 T1 癌の経過観察例に再発はなく, ガイドライン ER 後根治判定基準の妥当性が支持された。ER そのものが追加外科手術後の予後に影響を与えなかった。

【検討 2】有茎性大腸 T1 癌摘除後の長期予後に関する多施設共同研究

当院および関連 13 施設の有茎性大腸 T1 癌 176 例

の臨床病理学的特徴、5年以上経過が追えた116例の予後を検討した。リンパ節転移陽性4例のうち3例はpT1bかつly陽性で、1例はhead invasion例であった。ガイドラインにおける大腸T1癌の取扱いは妥当と考えられた。

【まとめ】大腸T1癌の長期予後解析よりガイドラインの妥当性が示された。

#### 11. Management of positive horizontal margin in early gastric cancer resected by endoscopic submucosal dissection

(早期胃癌の内視鏡的粘膜下層剝離術における水平断端陽性例のマネージメント)

沼田 紀史

医菌薬学専攻・医学講座(消化器・代謝内科学)

【目的】早期胃癌に対する胃ESD症例を対象に、HM陽性の危険因子および酢酸インジゴカルミン法がdemarcation line診断に有用な臨床病理学的条件を明らかにする。

【対象・方法】HM陽性の検討に関してESD施行早期胃癌1053病変を対象とし、HM陽性率、局所再発率、HM陽性の危険因子、局所再発病変に対する治療成績について検討した。酢酸インジゴカルミン法の検討では、ESD施行早期胃癌109病変を有用群と非有用群の2群に分類し、臨床病理学的特徴と治療成績について比較検討した。

【結果】早期胃癌ESDにおけるHM陽性の危険因子は「胃体上部病変」、「胃癌治療ガイドライン上の絶対適応外病変」であった。また、酢酸インジゴカルミン法有用群のHM陽性率は0%(0/42)で、「肉眼型が隆起型もしくは平坦隆起型」、「病変が萎縮粘膜内に存在」の場合に酢酸インジゴカルミン法が有用であった。

【結語】早期胃癌ESDにおけるHM陽性の危険因子が明らかとなり、酢酸インジゴカルミン法でHM陽性例を減らせる可能性がある。

#### 12. The relationship between HBcrAg and HBV reinfection in HBV related post-liver transplantation patients

(B型肝炎ウイルス(HBV)関連肝移植症例におけるHBcr抗原とHBV再感染の関連について)

占部 綾子

医菌薬学専攻・医学講座(消化器・代謝内科学)

【目的】HBV関連肝移植症例でHBs抗原、HBV DNA、HBcr抗原を測定し、HBV再感染との関連とHBグロブリン長期投与の結果を検討する。

【対象と方法】対象は2001年3月から2013年10月までに広島大学病院にてHBV関連肝疾患で肝移植を行った53例のうち、HBcr抗原を5回以上測定できた32例。全例で再感染予防の治療(核酸アナログの継続、HB免疫グロブリン、HBワクチン)が行われた。肝移植後の、HCC再発、HBs抗原/HBV DNA再陽性化、HBV S遺伝子変異、HBグロブリン終了率とHBcr抗原の関連を検討した。

【結果】肝移植後、血中HBV DNAの再陽性化は6例(18.8%)に認められたが、HBcr抗原は16例(50%)で陽性であった。HCC再発症例でHBV DNA再陽性化率が有意に高率であった。 $(p<0.001)$ 。HCC再発のない症例では3例中2例でHBV S遺伝子変異が検出された。HBグロブリン終了率はHBcr抗原陽性と陰性で有意差は見られなかった。 $(p=0.325)$ 。

【結論】HBV関連肝疾患肝移植後のHBV再感染は従来のHBs抗原/HBV DNA再陽性化で考えられていたよりも高率であった。移植後のHBグロブリンはHBcr抗原陽性でも終了可能な症例が存在し、HBV DNA再陽性化にはHCC再発とHBV S遺伝子変異が関連していた。

#### 13. Predictive value of the IFN $\lambda$ 4 polymorphism on outcome of telaprevir, peginterferon, and ribavirin therapy for older patients with genotype 1b chronic hepatitis C

(高齢者C型慢性肝炎患者に対するテラプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン併用療法におけるIFN $\lambda$ 4遺伝子多型の影響)

藤野 初江

医菌薬学専攻・医学講座(消化器・代謝内科学)

【目的と対象】広島大学および関連施設にてテラプレビル+ペグインターフェロン(PegIFN)/リバビリン(RBV)療法を導入したgenotype 1型C型慢性肝炎(HCV)患者313例を対象とし、非高齢者(65歳以下)と高齢者(66歳以上)での治療成績・安全性の比較とIFN $\lambda$ 4遺伝子多型の治療効果への影響を検討した。

【結果】高齢者でSVRに関与する因子としてrapid virological response (RVR)とIFN $\lambda$ 4 TT/TT genotypeが抽出された。高齢者は副作用が出現しやすいが、テ

ラプレビル開始用量の減量で副作用は軽減しSVR率は差を認めなかった。

【結論】IFN $\lambda$ 4 遺伝子多型は genotype 1 型の高齢HCV患者に対する治療効果に関与した。高齢者は副作用が高度に出現するがテラプレビルの開始用量の減量で治療効果に影響なく副作用の程度は低下した。

#### 14. Aortic and Hepatic Contrast Enhancement during Hepatic-Arterial and Portal Venous Phase Computed Tomography Scanning: Multivariate Linear Regression Analysis Using Age, Sex, Total Body Weight, Height, and Cardiac Output (CT検査における肝動脈相と門脈相での大動脈と肝臓実質の造影効果：年齢、性別、体重、身長、心拍出量の多変量線形回帰分析)

舩田 隆則

医歯薬学専攻・医学講座（放射線診断学）

【目的】年齢、性別、体重、身長、心拍出量等の因子が、肝ダイナミックCTにおける大動脈と肝実質の造影効果に与える影響を検討すること。

【方法】2015年4月から2016年2月までに、肝細胞がん精査目的で肝ダイナミックCTを施行した168例を登録した。簡易的心拍出量計を使用しCT検査時の心拍出量を計測した。非造影相、動脈相、門脈相の大動脈と肝実質のCT値を計測し、年齢、性別、体重、身長、心拍出量と大動脈、肝実質の濃染の単変量および多変量解析を行った。

【結果】単変量解析では、年齢、性別、体重、身長、心拍出量と大動脈と肝実質の濃染は有意に相関した。多変量解析では、体重と心拍出量のみ大動脈と肝実質の濃染に有意な相関を認めた。

【結論】肝ダイナミックCTにおける大動脈と肝実質の造影効果に有意に影響を与える患者因子は、体重と心拍出量であった。肝ダイナミックCTの造影剤投与プロトコールの作成には、これらを考慮することが必要と考えられた。

#### 15. DNA damage in lymphocytes induced by cardiac CT and comparison with physical exposure parameters

(心臓CTにおけるDNA損傷とCTの物理学的線量指標との比較)

福本 航

医歯薬学専攻・医学講座（放射線診断学）

近年、CTが増加しており、CTの放射線被曝によるがんの危険性について関心が高まっている。今回我々はDNA損傷の生物学的指標である $\gamma$ -H2AXを用いてCTの放射線被曝によるDNA損傷について検討を行った。また、CT dose index (CTDI)などのCTの放射線線量の物理学的指標とDNA損傷の関係についても検討を行った。

*In vitro* 研究ではファントム内にボランティアより採取した血液を挿入し、撮影条件を変えてCT撮影を行い、リンパ球中の $\gamma$ -H2AXを測定した。*In vivo* 研究では不整脈に対するアブレーション治療術前に心臓CTが撮影された方を対象とし、CT撮影前、CT撮影15分後、アブレーション治療前に採血を行い、リンパ球中の $\gamma$ -H2AXを測定した。DNA損傷とCTDIなどのCT放射線線量の物理学的指標との関係についても検討した。

CTの放射線被曝によりDNA損傷が生じることが明らかとなった。また、DNA損傷はCTDIなどのCTの放射線線量の物理学的指標と相関した。

#### 16. The relationship between central motor conduction time and spinal cord compression in patients with cervical spondylotic myelopathy (頰椎症性脊髄症における中枢運動時間とMRI画像所見との関係)

力田 高徳

医歯薬学専攻・医学講座（整形外科学）

頰椎症性脊髄症の患者において中枢運動伝導時間(CMCT)と脊髄圧迫の程度との関係は明らかにされていない。そこで、椎弓形成術を施行した頰椎症性脊髄症のうち、術中脊髄障害高位診断により単椎間障害と診断され、その高位が術前MRIにおける最狭窄高位と一致した33例を対象として、CMCTと脊髄圧迫の程度との関係を調べた。術前MRIでの障害高位において脊髄の前後径、横径、面積、扁平率を測定した。また、C2/3高位において同様に計測を行いC2/3高位と障害高位との比を求めた。経頭蓋磁気刺激により運動誘発電位を計測し上下肢CMCTを求めた。MRIでの実測値は上下肢ともにCMCTと脊髄の前後径、扁平率との間にそれぞれ有意な相関を認めた。C2/3比においても上下肢CMCTは脊髄の前後径、扁平率との間に有意な相関を認めた。結論として脊髄圧迫の程度を測定することにより、皮質脊髄路機能の評価ができる可能性が示唆された。

### 17. Differences in joint morphology between the knee and ankle affect the repair of osteochondral defects in a rabbit model

(膝と足の関節形態の違いは骨軟骨損傷の修復に影響する)

横坪 真奈美

医歯薬学専攻・医学講座 (整形外科)

【目的】足関節と膝関節の骨穿孔術後の骨軟骨修復の違いを調べ、その成績の差が関節形態の違いによることを明らかにすること。

【方法】日本白色家兎の大腿骨内側顆 (MFC)、膝蓋骨溝 (PG)、距骨の脛骨天蓋部に常に覆われている部分 (covered talus)、常には覆われていない部分 (uncovered talus) に骨軟骨損傷を作製した。その後、骨穿孔術を行い、術後 4, 8, 12 週で CT による画像評価と組織学的評価を行った。また、*in vitro* で、膝と足の軟骨細胞の増殖能の差、プロテオグリカン放出量の差を評価した。

【結果】8 週で covered talus と MFC では硝子軟骨様の修復を確認できた。12 週では covered talus のみで正常な厚みの硝子軟骨様の修復を認め、CT では軟骨下骨の良好な修復を認めた。一方、膝と足の軟骨増殖能やプロテオグリカン放出量の間には有意差を認めなかった。

【結論】covered talus で最も早期に軟骨下骨の修復、硝子軟骨様の修復を認めた。関節形態の差が骨軟骨修復に影響を与えることが示唆された。

### 18. Autologous bone grafts with MSCs or FGF-2 accelerate bone union in large bone defects

(大きな骨欠損を伴う偽関節モデルに対する自家骨移への MSC と FGF-2 投与の有用性)

村上 弘明

医歯薬学専攻・医学講座 (整形外科)

【目的】ラットの大きな骨欠損を伴う偽関節モデルに対して自家骨移植と FGF-2 及び MSC の併用の有用性を検討したので報告する。

【方法】12 週齢の SD ラットの両大腿骨骨幹部中央に大きな骨欠損を伴う偽関節モデルを作製。移植骨片として切除した大腿骨中央の骨片を使用した。この移植骨片に何も投与しない group A, FGF-2 を投与する group B, MSC を投与する group C に分け比較検討した。

評価項目は術後 12 週まで 2 週ごとのレントゲン、術後 12 週での CT、組織学的評価とした。なお、レントゲンと組織に関してはスコア化し定量評価を行った。

【結果】全ての評価項目において group C が group A と group B に比べ良好な成績であった。

【考察】本研究では骨移植で治療困難な症例に対して、自家骨移植と MSC の併用が有用であることが示唆された。

### 19. Inhibition of microRNA-222 expression accelerates bone healing with enhancement of osteogenesis, chondrogenesis, and angiogenesis in a rat refractory fracture model

(microRNA-222 の発現抑制は骨分化、軟骨分化、血管新生作用でラット大腿骨難治性骨折モデルにおいて骨形成を促進する)

吉塚 将昭

医歯薬学専攻・医学講座 (整形外科)

【目的】偽関節の治療は一般的には骨移植が行われるが、採取部の犠牲、手術の合併症があり低侵襲な治療法が望まれる。microRNA (miRNA) は、様々な疾患の病態に関与しており、治療への応用も行われている。過去に血管新生への関与の報告がある miRNA-222 に注目し骨折偽関節治療への応用を検討した。

【方法】MSC に miRNA-222 inhibitor と mimics を transfection し、骨芽細胞と軟骨細胞へ分化させた。骨芽細胞分化後に骨形成マーカー、軟骨細胞分化後に軟骨形成マーカーの mRNA の発現量を real-time PCR で定量、2 群間の分化の程度を比較した。さらに miRNA-222 inhibitor をラット大腿骨難治性骨折モデルの骨折部に局所投与し血管新生、骨癒合が促進されるか検討した。

【結果】miRNA-222 inhibitor 群で、mimics 群に比べ有意に骨形成マーカー、軟骨形成マーカーの発現が上昇した。難治性骨折モデルでは inhibitor 投与で、より多くの新生血管、早期の骨癒合が確認できた。

【考察】本研究では、miRNA-222 inhibitor は骨分化、軟骨分化、血管新生作用を持ち、骨折偽関節治療の新たな治療法となる可能性が示唆された。