

## 第146回 東邦医学会例会

平成27年6月17日(水) 17時～20時50分

平成27年6月18日(木) 17時～20時30分

平成27年6月19日(金) 17時～20時35分

東邦大学医学部大森臨床講堂(5号館B1)

6月17日(水)

### I. 大学院学生研究発表 I

#### 1. 標準治療終了後の大腸癌症例に対するS1+ロイコボリン+ベバシズマブ併用療法の第II相試験

山口和久 (代謝機能制御系)

指導：五十嵐良典教授(大森消化器内科)

標準治療終了後の大腸癌症例における予後は5～6カ月とされており、新たな治療法の開発が必要である。tegaful, gimeracil, oteracil (S1) + ロイコボリン併用療法は、無治療の大腸癌症例を対象に高い治療効果が示されている。ベバシズマブは、投与後増悪も継続投与することにより生存期間の延長が認められている。

標準治療終了後の大腸癌症例に対して、S1+ロイコボリン+ベバシズマブ併用療法の効果および安全性につき前向きに検討を行った。主要評価項目はdisease control rate (DCR)、副次評価項目はprogression-free survival (PFS)、overall survival (OS)、安全性、quality of life (QOL)と設定した。

その結果、計31例が登録され、主要評価項目であったDCRは65%と良好な成績であった。またPFS中央値は4.9カ月、OS中央値は9.9カ月であった。頻度の高かったgrade3以上の有害事象は、口内炎(26%)であったが、減量および休止期間を設けることにより十分に認容可能であった。

以上のことから、S1+ロイコボリン+ベバシズマブ併用

療法は、標準治療終了後の大腸癌症例に対して、有効な治療法である可能性が示された。

Keywords : metastatic colorectal cancer ; tegaful, gimeracil, oteracil (S-1) ; bevacizumab

#### 2. 黄砂曝露と小児夜間救急受診との関連

中村孝裕 (社会環境医療系)

指導：西脇祐司教授 (衛生学)

長崎市夜間急患センター(急患センター)を受診した小児を対象に黄砂と気管支喘息、呼吸器疾患による受診の関連について後方視的に調査した。

2010年3月～2013年9月に急患センターを受診した15歳以下の小児を対象とした。黄砂は大村市に設置されたlight detection and ranging (LIDAR) データを用いた。他の大気汚染物質に関しては長崎市大気汚染局のデータを用いた。黄砂と気管支喘息発作、呼吸器疾患による受診者との関連解析にはtime-stratified ケースクロスオーバー解析を用いた。

その結果、黄砂が多くみられる3～5月の期間に限定すると気管支喘息の受診件数は756件、呼吸器疾患の受診件数は5421件であった。期間中の黄砂日は47日であった。黄砂と気管支喘息の関連では6～15歳の学童児においてlag2からlag4でオッズ比が約1.3と上昇した。また黄砂日と呼吸器疾患との関連では未就学児でlag0からlag2にかけてオッズ比が約1.3と上昇した。

以上のことから、黄砂曝露と小児への気管支喘息および呼吸器疾患に関連が示唆された。

Keywords : Asian dust, children, time stratified case-crossover analysis

### 3. Dronedarone の電気薬理学的作用：ハロセン麻酔犬モデルでの評価

本川佳幸 (代謝機能制御系)  
指導：杉山 篤教授 (薬理学)

Dronedarone は amiodarone の心外副作用を軽減した抗不整脈薬である。海外では心房粗細動の治療に用いるが、大規模試験では急性心不全や突然死を増加させた。Dronedarone の有効性と有害作用の機序を明らかにするために、ハロセン麻酔犬モデルを用いて心臓電気薬理学的作用を評価した (n=4)。Dronedarone 3 mg/kg (i.v.) は心房有効不応期を心室より 1.6 倍延長したので、これが抗心房細動作用の機序の一部と考えられた。また、dronedarone は再分極時間を有意に延長したが、再分極終末相持続時間には変化を示さなかった。これは催不整脈リスクを有することを示している。さらに、陰性変時・変力作用、心拍出量の低下および左室拡張末期圧の増加を認めた。これらが急性心不全の誘因と考えられた。以上の情報は dronedarone の治療戦略の改善に寄与することが期待できる。

Keywords : dronedarone, QT interval, atrial selectivity

## II. 一般演題 1

### 4. 抗ウイルス薬 vidarabine の電気薬理学的作用

和田 剛, 曹 新, 中村裕二  
中瀬子 (泉) 寛子, 安東賢太郎  
杉山 篤 (薬理学)

Vidarabine [アラセナ-A: 持田製薬 (株), 東京] は、抗ヘルペスウイルス薬であり、心臓に主に発現するアデニル酸シクラーゼ5を抑制する。マウスの心房を burst 刺激することで誘発した心房細動の細動持続時間は vidarabine により短縮することが近年報告されたが、その機序は依然不明とされている。今回われわれは、ハロセン麻酔犬モデルを用いて vidarabine の血行動態および電気生理学的作用を評価した。Vidarabine (1-100 mg/kg/10 min) は心電図 P 波の持続時間および心房有効不応期に有意な変化を与えないことから、心房のイオンチャネルに対して作用しないことが間接的に示唆された。以上より vidarabine による抗心房細動作用は、イオンチャネルの修飾以外の機序を介して発現していると推測された。

Keywords : vidarabine, atrial fibrillation, atrial effective refractory period

## III. 分科会報告

### 5. 2014 年呼吸器班活動報告と完全鏡視下拡大胸腺摘出術

桐林孝治, 齊田芳久, 渡邊 学, 岡本 康  
中村陽一, 浅井浩司, 榎本俊行, 西牟田浩伸  
萩原令彦, 石井智貴, 草地信也 (大橋外科)  
(大橋病院外科集談会)

2014 年, 呼吸器外科手術症例数は 88 例と過去最高であった。特色の 1 つとして 2010 年 9 月から, 完全鏡視下での拡大胸腺摘出術を導入している。

体位を仰臥位とし, 剣状突起下から胸骨裏面へ交通させ専用器具にて胸骨を吊り上げ, 手術デバイスは主に Bipolar Tissue Sealing System を使用している。過去 26 年間に施行した拡大胸腺摘出術 81 例中, 完全鏡視下手術症例は 11 例 [重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) が 2 例, MG 合併胸腺腫が 3 例, 胸腺腫が 2 例, 胸腺良性疾患が 4 例]。手術時間は平均 347.3 (146~584) 分, 術後平均 7.8 (4~14) 日で東邦大学医療センター大橋病院外科 (当科) 退院できた。胸骨正中切開 70 例と比較して, 手術時間は 75.2 分延長したが, 当科退院日数は 6.2 日短縮できた。MG 症例は全例症状改善している。

以上のことから, 完全鏡視下拡大胸腺摘出術は, 適応基準であれば有効な術式と考えられた。

Keywords : extended thymectomy, myasthenia gravis, thoracoscopic surgery

## IV. 平成 26 年度医学研究科推進研究報告

### 6. 自己免疫疾患を発症する SATB1 遺伝子欠損マウスの解析

近藤元就 (免疫学)

Special AT-rich binding protein-1 (SATB1) は, クロマチン構造調節因子としての機能を有する核タンパクである。SATB1 の T 細胞分化における役割を明らかにするために, 血球特異的 SATB1 conditional knockout (SATB1 cKO) マウスを作製し, 解析を行っている。SATB1 cKO マウスは 20 週齢以降に自己免疫疾患を発症する。SATB1 cKO マウスには自己反応性 T 細胞を胸腺内で除去するネガティブセレクションの異常が見られることから, これが自己免疫疾患発症の一因であると推測される。しかしながら, SATB1 cKO マウスでは experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) の誘導は見られなかった。SATB1 cKO マウスには effector T 細胞の機能低下が見られた。ま

た、生後直後の SATB1cKO マウスには regulatory T 細胞の著減期の存在することが明らかになった。したがって、生後直後の effector T 細胞の活性化が、後の自己免疫疾患発症につながる可能性が示唆された。

Keywords : autoimmune disease, regulatory T cell, effector T cell

## V. 平成 26 年度プロジェクト研究報告 I

### 7. テリパラチド治療によるステロイド性骨粗鬆症患者の血清可溶性 RANKL の検討

鹿野孝太郎 (大森膠原病)  
高松 諒 (大森整形外科)

ヒト副甲状腺ホルモン製剤であるテリパラチドは、骨芽細胞を活性化して骨形成を促進する新しい機序を有する骨粗鬆症治療薬である。東邦大学医療センター大森病院膠原病科通院中のステロイド治療中のリウマチ性疾患患者 20 名を対象とし、テリパラチド投与後の可溶性 receptor activator of nuclear  $\kappa$ B ligand (sRANKL) と osteoprotegerin (OPG) の変動を検討した。テリパラチド投与後、血清 sRANKL は有意に減少したが、一方で血清 OPG には有意な変動は認めなかった。血清骨形成マーカーの procollagen type 1 Npropeptide (PINP), bone specific alkaline phosphatase (BAP), osteocalcin (OC) は有意に増加し、骨吸収マーカーの type 1 collagen cross-linked N-telopeptide (NTX), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b) も有意に増加を認めた。なお、腰椎骨密度も有意に増加を認めた。テリパラチド治療は骨吸収亢進を上回る骨形成作用により骨量を増加させ、また血清 sRANKL の低下は骨吸収作用の抑制に寄与している可能性が示唆された。

Keywords : teriparatide, soluble RANKL, osteoprotegerin (OPG)

### 8. 関節リウマチにおける midkine の働きに関する研究

進藤恵実子, 佐藤洋志 (大森膠原病)

ミッドカイン (midkine : MK) はヘパリン結合能をもつ成長因子であり、炎症性疾患への関与が示唆されている。関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は、慢性の多関節炎を特徴とする炎症性疾患であるが、RA 病態への MK の関与の解析を目的に RA 患者の血清 MK 値を測定し臨床所見との関連を解析した。東邦大学医療センター大森病院膠原病科通院中の RA 患者および健常者から血液を採取し、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で血清 MK 濃度を測定した。RA 患者の血清 MK 濃度は、健常

者と比較し高値であり、RA の疾患活動性 [disease activity score (DAS) 28-erythrocyte sedimentation rate (ESR) : DAS28-ESR], 骨破壊の程度 (sharp score), 身体機能評価 (health assessment questionnaire : HAQ) と有意な相関を認めた。また、人工関節置換術時に得られた RA 患者の余剰滑膜組織を、抗 MK 抗体を用いて免疫染色し、RA 滑膜における MK の発現についても検討した。その結果、RA 滑膜の表層細胞において、MK の発現が認められた。

以上より、血清 MK 濃度は RA 疾患活動性マーカーとなり得ると考えられた。また、RA 滑膜で MK が発現していることより、MK は RA の病態形成に関与している可能も示唆された。

Keywords : midkine, rheumatoid arthritis (RA), synovial fibroblasts

### 9. 関節リウマチ患者由来滑膜線維芽細胞におけるレジスチンの作用に関する研究

村岡 成, 楠 夏子 (大森膠原病)

われわれは関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 患者において血清レジスチン濃度が C-reactive protein (CRP) と正相関することを報告してきた。しかし RA 滑膜線維芽細胞 (rheumatoid synovial fibroblast : RSF) における、レジスチンの作用は明らかではなく、RA におけるレジスチンの関与を明らかにすることを目的とした。

RSF を種々の濃度のレジスチンで 18 時間培養し complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) を作製し、DNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現プロファイルを網羅的に検討した。このスクリーニングで検出された遺伝子発現に関しては reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) にて個別に確認し、タンパク産生については enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) にて検討した。

その結果、レジスチン刺激 RSF で 45 個の遺伝子が増加した。特にケモカイン遺伝子が強く誘導され、RT-PCR において追認された。培養上清中の interleukin-8 (IL-8) はレジスチン濃度依存的に促進された。

以上のことから、レジスチンはケモカインの産生亢進を介して、RA の病態形成に関与している可能性が示唆された。

Keywords : resistin, rheumatoid arthritis (RA), microarray analysis

## VI. 一般演題 2

### 10. 若年に発症した孤発性左室緻密化障害の1例

井出志穂, 新倉寛輝, 葉山裕真, 佐原尚彦  
皆川 恵, 長島義宜, 飯島雷輔, 原 英彦, 諸井雅男  
鈴木真事, 中村正人, 杉 薫 (大橋循環器内科)

本来, 左室緻密化障害は胎児心筋が緻密な心筋構造になっていく過程が障害され, スポンジ状の非緻密化心筋が遺残することにより心筋緻密層が低形成となり心機能低下が起こる. そのため新生児期に心不全死する症例が多く心移植の適応疾患の1つとされていた. しかし近年, 心臓超音波や心臓 magnetic resonance imaging (MRI) 等の画像モダリティの向上により成人の症例報告も散見されるようになり新たにその病態が注目されている疾患である. 本症例は40歳代男性. これまでに心疾患の既往や家族歴はない. 呼吸困難が1週間持続し症状は徐々に増悪, 夜間就寝中に起座呼吸を認めたため近医より紹介となりうっ血性心不全の診断で当院に緊急入院となった. 心臓超音波検査および心左室造影, 心臓MRIにて左室に著明な肉柱形成を伴うびまん性壁運動低下および高度心機能低下を認め, 典型的な左室緻密化障害の画像所見を呈していた. 若年発症の孤発性左室緻密化障害は比較的まれであるため文献的考察を加え報告する.

Keywords : left ventricular non compaction, congestive heart failure, cardiac ultrasonography

## VII. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 1

### 11. 悪性症候群疑いで入院中に無気肺を呈した1例

吉田美穂 (大森研修医)  
指導 : 宮崎泰斗 (総合診療内科)

悪性症候群は抗精神薬の副作用として見いだされた疾患であり, ほとんどは原因医薬品の投与後, 減薬後, あるいは中止後の1週間以内に発症する. 悪性症候群の治療には筋弛緩薬であるダントロレン [ダントリウム : アステラス製薬 (株), 東京] が第一選択薬として使用されるが, ダントロレンにはさまざまな副作用がある. 今回の症例では悪性症候群と鑑別が困難な緊張病症候群に対し悪性症候群に準じたダントロレンの投与を行った. その結果投与3日目に無気肺を生じ挿管管理となった. 原因としてダントロレンの副作用の1つによる筋弛緩作用が考えられる. この2つの疾患は鑑別が困難でありダントロレンの投与は避けられない状況であったが, ダントロレンの投与は副作用に十

分に注意し慎重に行うべきだと考える1例を体験した.

Keyword : adverse drug reaction

### 12. 掌蹠膿疱症の経過中に炎症反応高値を示した1例

北條 紋 (大森研修医)  
指導 : 前田 正 (総合診療内科)

炎症反応高値を示す原因には感染症, 悪性腫瘍, 膠原病, 薬剤性等が挙げられる. 今回, それらを除外した上で, 診察所見, 画像検査の結果等から既往に掌蹠膿疱症のあるSAPHO症候群の診断に至り, 治療効果を得た症例を報告する.

SAPHO症候群とは, Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitisの頭文字をとったものであり, 1987年にChamot et al.によって報告されている. 骨, 関節, 皮膚の症状を呈するもので30~50歳代に好発し, 日本での発症頻度の報告は少ない. 明らかな原因は不明とされており, 世界的に用いられている基準に沿って今回は診断に至ったが, 現在用いられている診断基準では骨病変があればすぐに当てはまってしまい, 悪性腫瘍, 感染症の除外診断精査は必要である. 治療法もさまざまであるが, 本症例ではnon-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 投与により炎症反応高値の著明な改善を認め, 再燃なく経過している.

Keywords : synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome; palmoplantar pustulosis

### 13. 抗EJ抗体と抗Ro52抗体陽性の多発性筋炎の経過と予後

渡邊 綾 (大森研修医)  
指導 : 村岡 成 (大森膠原病)

本症例では抗EJ抗体と抗Ro52抗体陽性であり, これらから経過や予後について考える.

SSA/Ro抗原は一般にシェーグレン症候群でみられる抗体である. Ro抗原は52kD蛋白と60kD蛋白に分けられ, 抗Ro52抗体は特発性炎症性筋炎の20%に陽性であった. また膠原病疑い患者で抗Ro52抗体陽性の154人のうち, 筋炎が30人と最多であった. これらから抗Ro52抗体は筋炎関連抗体であると示唆され, 本症例では筋炎に伴う免疫異常と考える. また, 抗SSA/Ro52抗体陽性例は, 児の先天性完全房室ブロックのリスクが高く, 妊娠時は重度なモニタリングを要する.

抗EJ抗体陽性患者38人のうち, 皮膚筋炎が半数以上を占め, 皮膚所見の観察が必要であると考えられる. さらに抗Jo-1抗体に抗Ro52抗体陽性例は同抗体陰性例に比べ, 間質性肺炎の増悪と悪性腫瘍の合併が多く, 死亡率が高いとの報告がある. また, 抗ARS抗体陽性例はステロイド反応性

が良い一方で、再燃傾向も指摘されている。現段階では、本症例では再燃兆候は認めないが、今後しっかり経過を追っていく必要があると考える。

Keyword : polymyositis

#### 14. 不明熱の精査においてガリウムシンチグラフィとPET-CTで異常集積部位が異なった1例

富田 快 (大森研修医)  
指導 : 石井孝政 (総合診療内科)

不明熱の精査を行っていく過程で施行した gallium-67 scintigraphy (Ga シンチ) と positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) で異なる異常集積部位を認めた症例を経験した。

73歳男性。2014年10月28日に他科医院で胸部大動脈瘤に対しステントグラフト挿入術を施行。発熱や創部感染兆候認めず同年11月16日に退院となったが、同年12月頃より38℃台の発熱を認め近医受診し、抗生剤を投与されるも解熱せず、精査目的に東邦大学医療センター大森病院紹介受診となった。精査を行ったところ血液検査で pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) 高値、Ga シンチで両側大腿近位骨幹に病的集積亢進を認めたため、転移性骨腫瘍を疑いPET-CT施行すると、大腿部の集積はなくステントグラフト部の集積を認め、大腿部の集積は造血能亢進によるものであったと考えられ、ステントグラフト部位の炎症による発熱と診断した。現在は不明熱の精査目的でのPET-CTは保険適応外であるが、Ga シンチと比較して感度、特異度ともに高いという報告がなされている。Ga シンチとPET-CTで異なる像を呈した不明熱の1例を報告する。

Keywords : positron emission tomography-computed tomography (PET-CT), gallium-67 scintigraphy, unidentified fever

6月18日(木)

### VIII. 平成26年度プロジェクト研究報告2

#### 1. 鶏およびヒトから分離された *Campylobacter* 属菌のキノロン系抗菌薬耐性に関する分子疫学的検討

青木弘太郎 (微生物・感染症学)  
前田 正 (総合診療内科)

本検討では、2012～2014年に都内の3医療施設で臨床分離された115株および農場のプロイラーから分離された84株の *Campylobacter* 属菌を供試した。GyrB 全長塩基配列に

基づいた菌種同定の結果、*Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) の割合は臨床およびプロイラー分離株においてそれぞれ95.7% および94.0%であった。臨床分離 *C. jejuni* はシプロフロキサシン (ciprofloxacin : CPFX) に対して43.6%が耐性を示した。臨床およびプロイラー分離 *C. jejuni* は、GyrA Thr-86-Ile 変異をそれぞれ40.0% および53.2%の株が有していた。いずれの分離株でも clonal complex (CC) 21に属する菌株が最も優勢(31.8% および25.3%)であり、分子疫学的な関連が示唆された。さらに、臨床分離株においてCC21 およびCC48に属菌株のCPFX耐性率が高く、特定のクローンが高率にCPFX耐性を示す傾向が示唆された。

Keywords : *Campylobacter*, multilocus sequence typing, fluoroquinolone resistance

#### 2. 感染マウスモデルを用いた市中感染型MRSA感染症の病態解析

山口哲央, 吉住あゆみ (微生物・感染症学)

米国では市中感染型 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の一種であるUSA300 cloneが広がっている。USA300 cloneは主に皮膚・軟部感染症 (skin and soft tissue infection : SSTI) を引き起こすが、時に壊死性肺炎など重篤な疾患を発症する。

今回われわれは、重症化メカニズムを解明するために、重症肺炎から分離されたUSA300 clone (UP) およびSSTIから分離されたUSA300 clone (US) を対象に、肺炎マウスモデルを用いてその病原性を比較検討した。生存率はUS群の100%に対し、UP群では0%であった。肺内菌数はUS群では $2.7 \times 10^7$  colony forming unit (CFU)/mouseであったのに対し、UP群では $1.6 \times 10^6$  CFU/mouseとUP群で明らかに多かった。肺内 interleukin-6 (IL-6), granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) はUP群で有意に高値であった。病原因子遺伝子保有状況はUPとUSで差はなかったが、 $\alpha$ -hemolysin 発現量がUPで亢進していた。同じUSA300 cloneであっても病原性の異なるクローンが存在することを明らかにした。病原因子の発現量の違いが、生体反応に影響を及ぼしている可能性がある。

Keywords : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), USA300 clone,  $\alpha$ -toxin

## IX. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 2

## 3. 診断的治療により急性胆嚢炎と判断した1例

淵上彩子 (大森研修医)  
 指導：佐々木陽典 (総合診療内科)

高齢者の急性胆嚢炎は疾患に特徴的な右季肋部痛や Murphy 徴候を欠き、診断困難なことがある。診断的胆嚢ドレナージにより診断し得た急性胆嚢炎の1例を報告する。

78歳男性。東邦大学医療センター大森病院に入院する2日前から38℃台の発熱と食欲不振が持続。身体所見で陽性所見なく、検査所見でも陽性所見が認められなかった。抗菌薬投与を開始したが解熱せず、炎症反応高値持続した。血液培養も陰性。追加検査を施行し、再検の腹部 computed tomography (CT) で胆嚢の腫脹を認めた。胆嚢炎が疑わしいとして腹部超音波検査施行。胆嚢結石、胆泥の貯留認めたが、壁肥厚を欠く所見であった。急性胆嚢炎の診断基準を満たしてはいないが、診断的胆嚢ドレナージを施行。速やかに解熱し診断に至った。発熱の原因としてさまざまなものが考えられるが、発熱への系統的アプローチが寄与したと考えられる。さらには高齢者の不明熱患者の特徴、注意点、さらには不明熱を呈する急性胆嚢炎はどの程度存在するのか分析を行った。

## 4. 人工呼吸器管理とステロイドパルス療法により軽快した、薬剤が原因と考えられた肺炎の1例

小林達彦 (大森研修医)  
 指導：石井孝政 (総合診療内科)

69歳女性。発熱を主訴に東邦大学医療センター大森病院に来院した。入院時レントゲンと computed tomography (CT) 画像で浸潤影を認め、上気道炎症状を伴っていたため市中肺炎として酸素投与と抗菌薬投与で経過観察していた。採血ではC-reactive protein (CRP) と肝逸脱酵素の上昇以外に有意なものを認めなかった。しかし入院3日目に急性増悪し酸素化維持困難となり、CT 画像上浸潤影の増悪も来していたため人工呼吸器管理となった。詳細な問診により漢方薬を内服していたことが分かり、抗菌薬による効果もなかったことからステロイドパルス療法施行としたところ酸素化改善し入院8日目に抜管となった。しかし抜管当日に再度酸素化維持困難となり、喉頭浮腫と心不全を併発したと考えられたため同日再挿管となった。再挿管後はステロイド投与と補液を漸減していき、酸素化良好であったため入院20日目に抜管となった。その後酸素化低下認めることなく、全身状態良好であったため入院43日目に退院となった。詳細な問診が診断の手掛かりになることを

改めて学んだ1例であり、症例報告とした。

Keyword : drug-induced pneumonia

## 5. 海外渡航歴のない患者がデング熱を発症した1例

武田 慶 (大森研修医)  
 指導：佐藤高広 (総合診療感染症科)

今回、海外渡航歴のない若年者の国内発症デング熱を経験したので報告する。

特記すべき既往歴のない16歳女性。突然38度以上の発熱を認めたため、近医受診しアセトアミノフェン内服にて加療開始となったが治療効果得られず、症状出現6日目に頭痛・咽頭痛も出現し、東邦大学医療センター大森病院(当院)救急外来受診。採血にて異型リンパ球・血小板減少を認めたため伝染性単核球症と診断され経過観察となった。しかしその後も症状改善せず、症状出現7日目に全身発疹も出現し、再度当院救急外来受診し入院加療となった。今回、病歴・身体所見よりデング熱を疑い血液検査施行、デング熱ウイルス non-structural protein 1 (NS1) 抗原、polymerase chain reaction (PCR)、immunoglobulin M (IgM) 抗体陽性でありデング熱と確定診断し、補液加療開始した。腹水の貯留を認め、重症型デングに進行する危険性あったが、重症型デング進行なく症状改善し退院した。今後の注意点は異なる型のデング熱に感染すると重症化する確率が高いため蚊に刺されないよう対策が必要である。

Keywords : dengue fever, aedes aegypti, no records of overseas

## 6. 前期破水を合併した一絨毛膜二羊膜双胎の1例

中川皓貴 (大森研修医)  
 指導：玉置優子 (大森産婦人科)

不妊治療に関連する多胎妊娠の増加に伴い多胎妊娠にて周産期管理が必要な症例が増加している。今回、妊娠34週で前期破水となった一絨毛膜二羊膜双胎を経験したので報告する。

32歳初産婦。双胎間輸血症候群の発症はなく経過していたが、妊娠34週1日に前期破水となり、妊娠34週3日に経膈分娩となった。児は早産児、低出生体重児のため入院となったが、呼吸急迫症候群や感染徴候は認めなかった。一絨毛膜二羊膜双胎では、妊娠高血圧症、一児発育不全、双胎間輸血症候群などのリスクがあり、更に早産の危険性も高くなる。早産の危険因子の1つに前期破水が挙げられる。ガイドライン上、前期破水の取り扱いには週数によって分けられているが、一概に週数によって妊娠分娩管理を決

定することは困難であり、各症例における個別の対応が必要である。

Keywords : premature rupture of membrane, monocho-  
rionic diamniotic twin, perinatal complication

## 7. 帝王切開既往のある全前置胎盤の1例

山本友里恵 (大森研修医)  
指導 : 玉置優子 (大森産婦人科)

全前置胎盤は産科危機的出血を来す代表的疾患の1つである。今回、1回帝王切開既往のある全前置胎盤の症例を経験したので報告する。

28歳1回経産婦。既往に心室中隔欠損症、子宮筋腫、中隔子宮があり、前回の分娩は胎児機能不全のため緊急帝王切開術が施行されていた。妊娠26週に全前置胎盤と診断し、妊娠33週2日に警告出血を認め入院となった。入院後、腹部超音波検査、腹部 magnetic resonance imaging (MRI) 検査を施行し、胎盤の状態、癒着胎盤の有無について評価した。明らかな癒着胎盤の指摘はなかったが、術中出血に備え自己血貯血の上、妊娠37週2日に予定帝王切開術を施行した。胎盤娩出後より、出血コントロールがつかず、子宮全摘術が必要となった。前置胎盤の帝王切開術は、術中出血量や癒着胎盤の術前予測は困難なことが多く、危機的出血を想定した手術計画が重要と思われた。

Keywords : placenta previa, repeat cesarean section

## 8. 婦人科腫瘍における緩和医療について学んだ1例

小松史哉 (大森研修医)  
指導 : 北村 衛 (大森産婦人科)

子宮平滑筋肉腫は全子宮悪性腫瘍の1.3%を占め、5年生存率15~35%であり、また、I~II期50%が再発し、III~IV期90%が2年以内に死亡と一般的に予後不良である。治療方法としても抗癌剤などには抵抗性であり、完全摘出もガイドライン上においてグレードBとなっている。今回経験した症例も手術による根治術および術後化学療法を繰り返すも再発を繰り返しており、再発の進行も早期であった。患者自身としては積極的治療を希望した。しかし、東邦大学医療センター大森病院としての治療方針としては手術の選択肢以外に緩和療法を含めた治療を模索した。その過程において、緩和医療の早期に導入することでquality of life (QOL) を改善できることを学んだ。また、婦人科腫瘍の場合その他の疾患と異なる点があり、特別な配慮を必要とすることを学んだ。

Keywords : gynecology, palliative medicine

## X. 大学院学生研究発表2

### 9. 落葉状天疱瘡の水疱形成機序の解析

吉田憲司 (生体応答系)  
指導 : 石河 晃教授 (大森皮膚科)

落葉状天疱瘡は表皮細胞間接着因子であるデスモグレイ  
ン1 (desmoglein 1 : Dsg1) に対する自己抗体によって生  
じる自己免疫性水疱症である。落葉状天疱瘡患者から抗  
Dsg1モノクローナル抗体 (monoclonal antibody : mAb)  
が複数単離され、血清中の抗Dsg1抗体は病的抗体と非病  
的抗体から構成されていることが解明された。今回、抗  
Dsg1 mAb単独または複数の抗Dsg1 mAb混合物からなる  
ポリクローナル抗体をヒト皮膚に注射した後に器官培養  
し、水疱形成機序を比較検討した。病的抗体と非病的抗体  
の混合によるポリクローナル抗体は、p38 mitogen-acti-  
vated protein kinase (MAPK) 依存性にDsg1の凝集  
(clustering) を誘導し、デスモソーム構造変化を促進する  
ことで病的抗体単独よりも細胞間接着阻害活性を増強し  
た。しかし、p38 MAPK インヒビターでDsg1 clustering  
を抑制しても水疱形成がみられた。以上のことから、病的  
抗体によるDsg1分子同士のtrans-interaction阻害が水疱  
形成の主要機序であり、ポリクローナル抗体の状態は水疱  
形成に二次的な相乗効果をもたらしていると考えられた。

Keywords : pemphigus foliaceus, desmoglein 1 cluster-  
ing, p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)

※この報告は平成26年度プロジェクト研究報告も兼ねる

## XI. 平成26年度プロジェクト研究報告3

### 10. 川崎病心血管病変における炎症性バイオマーカー、 テネイシンC発現の意義

横内 幸 (大橋病院病理学)  
佐々木智子 (大橋病院病理部)  
直井和之 (大森小児科)

テネイシンC (tenascin C : TN-C) は、炎症やそれに続  
く組織リモデリングに関与する細胞外マトリクスであり、  
心血管系では心筋梗塞、心筋炎、拡張型心筋症、動脈硬化  
症などで発現するとされている。今回、川崎病の心冠状動  
脈病変におけるTN-Cの発現を検討した。

25川崎病剖検例の心および冠状動脈病変に対してTN-C  
の免疫染色を行い、その発現の局在および強度を経時的に  
検討した。その結果、急性期では、冠状動脈病変および心  
筋病変ともに、炎症細胞浸潤や梗塞が存在する領域に一致

してTN-Cが発現し、その強度は炎症の程度と相関した。一方、遠隔期では、多くの血管炎癒痕部では発現がなかったが、肥厚内膜深部の新生血管や再疎通血管周囲に発現をみた。以上のことから、川崎病においても、TN-Cは急性炎症やリモデリングのバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

Keywords : Kawasaki disease, tenascin C (TN-C), vasculitis

## 11. カンジダ菌体抽出物の経口投与による川崎病類似血管炎誘発活性

榎本泰典, 大原関利章 (大橋病院病理学)  
村石佳重 (大橋病院病理部)

川崎病は血管炎症候群に含まれる小児の代表的な急性熱性疾患であり、発症には何らかの微生物の関与が疑われているが、病因として確立されたものはない。近年、川崎病患児に共通する数種の小腸内細菌が分離されたとする報告があるが、川崎病と腸内微生物叢との直接の因果関係を証明できた報告はない。カンジダ菌体抽出物誘導川崎病類似血管炎モデルは、起炎物質として腸内微生物叢の一種である *Candida albicans* を使用しており、標準的な動脈炎誘導法は起炎物質の腹腔内連続投与である。本研究では、起炎物質をマウスに経口投与して血管炎誘発活性を検討したところ、標準的な方法と比較して発生率は低いものの、血管炎が惹起されることが確認された。川崎病の病態や原因論を考える上で起炎物質の経口投与によって血管炎が惹起されることを確認することはきわめて重要と考えられ、本モデルは血管炎と腸管免疫の関連を解析するのに有用なモデルとなり得る可能性がある。

Keywords : Kawasaki disease, *Candida albicans*, systemic vasculitis

## 12. 骨髄間葉系前駆細胞による組織修復と血管新生メカニズムの解析

中道美保 (大森形成外科)  
上野佐知, 縄田麻友 (大橋形成外科)

骨髄間葉系前駆細胞 (fibrocyte) による組織修復メカニズムはいまだ明らかになっていない。今回は basic fibroblast growth factor (bFGF) 投与による創部血管新生促進過程における fibrocyte の発現誘導能と血管形成との関係を検討した。

Sprague-Dawley (SD) ラットの全層性皮膚潰瘍に bFGF (10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) を投与し、投与後 2, 4, 6, 7, 14 日目の潰瘍組織を採取した。CD34, CD45, CD11b と pro-collagen I による蛍光二重染色で fibrocyte を同定し、細胞可視化解析

を行った。その結果、4日目より CD34/pro-collagen I 陽性 fibrocyte は増加し、定量的解析では 4, 6, 7 日目に同細胞は有意な増加を認めた。6日目には形態的に陽性細胞が管腔様構造を示した。CD45/pro-collagen I 陽性 fibrocyte と CD11b/pro-collagen I 陽性 fibrocyte では形態的に管腔様構造を認めず、bFGF 投与による発現増加はなかった。よって bFGF による CD34/pro-collagen I 陽性 fibrocyte の特異的な発現増加と管腔様構造の形成がみられ、同細胞を介した血管新生機構の関与が示唆された。

Keywords : wound healing, bFGF, fibrocyte

## 13. 心-消化器連関を介した循環および脂質代謝の調節機構

関 由成 (統合生理学)  
土井範子 (教育開発室)

Atrial natriuretic peptide (ANP) は脂肪組織に作用し脂質代謝の調節に関与する。Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体は心房筋細胞にも発現しており、GLP-1 が ANP 放出を促すという報告があるが、否定する報告もあり結論は出ていない。そこでわれわれは、心房における GLP-1 の役割を明らかにする目的で、心房機能と ANP 放出を検討した。

深麻酔下に雄マウス (C57BL/6J) から心房を摘出し、収縮張力, atrial rate, ANP 放出に対する GLP-1 の影響を検討した。その結果、GLP-1 投与により心房からの ANP 放出が有意に増加し、心房組織中 ANP は減少した。一方、GLP-1 は収縮張力および atrial rate には影響しなかった。よって、GLP-1 受容体刺激は、収縮張力や自動能には影響せず ANP 放出を促進することが示唆された。また、心房において、GLP-1 受容体と  $\beta$  アドレナリン受容体は異なる cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 経路を使い分けていると考えられた。

Keywords : atria, GLP-1, ANP

6月19日(金)

## XII. 平成 26 年度プロジェクト研究報告 4

### 1. 神経膠芽腫における Notch 発現が bevacizumab 療法に対する治療反応性に及ぼす影響

齋藤紀彦, 石井 匡 (大橋脳神経外科)

膠芽腫の血管新生では Notch シグナルによるグリオーマ幹細胞の血管内皮細胞への分化誘導が知られている。今回われわれは膠芽腫における Notch 発現と bevacizumab による血管新生阻害療法の関係を検討したので報告する。



培養グリオーマ幹細胞を用いて Notch の機能解析を行った。また、膠芽腫手術検体を用いて bevacizumab 療法前後の CD133, Notch, vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現解析を行った。その結果、グリオーマ幹細胞に対して Notch 阻害を行うと VEGF が抑制された。手術検体では CD133, Notch, VEGF 陽性細胞はそれぞれ再発時に増加傾向を示した。Bevacizumab 療法に対する Notch 発現の関連を解析したところ、Notch 陽性例 [progression-free survival (PFS) 2.9 カ月, median survival time (MST) 6.8 カ月] は Notch 陰性例 (PFS 3.8 カ月, MST 8.8 カ月) より予後不良の傾向を示した。

以上のことから、Notch シグナルが VEGF の上流に位置し bevacizumab 療法の治療効果に関与している可能性が示唆された。

Keywords : glioblastoma, Notch, bevacizumab

## 2. 前立腺癌に対する新規遺伝子治療の開発

上島修一, 李 芳菁 (佐倉泌尿器科)

Retroviral replicating vector (RRV) を介した前立腺癌遺伝子治療の開発のために、前立腺特異的プロモーターのアンドロゲン依存性と組織特異性を検討する。

PSES (アンドロゲン非依存性) および ARR<sub>2</sub>PB (アンドロゲン依存性) の 2 つの前立腺特異的プロモーターと前立腺非標的化 RRV のプロモーター活性をアンドロゲン (R1881), flutamide または bicalutamide 存在下で LNCaP を用いて比較した。各 RRV の組織特異性を、マウスでの生体内分布、および human primary T cells での遺伝子発現により検討した。

その結果、PSES プロモーター活性は非標的化プロモーターと同レベルで、bicalutamide 存在下でも低下しなかった。前立腺標的化により免疫不全マウスでの生体内分布は大幅に改善され、human primary T cells での増殖を抑制できた。

前立腺標的化 RRV により正常臓器への安全性が向上した。PSES プロモーター活性はアンドロゲン非依存性であり非標的化プロモーターと活性が同レベルであり、今後、去勢抵抗性前立腺癌の遺伝子治療への応用に期待が持てる。

Keywords : prostate cancer, gene therapy, transcriptional tissue targeting

## XIII. 一般演題 3

### 3. 前房水細胞診にて肺癌と同じ組織型が検出された難治性ぶどう膜炎の 1 例

山口由佳, 岡部智子, 丸山貴大  
岡島行伸, 鈴木佑佳, 堀 裕一 (大森眼科)

前房水検査は原因不明のぶどう膜炎、角膜内皮炎、眼内炎などに幅広く用いられ、そこから得られる情報は多い。今回われわれは、難治性ぶどう膜炎の前房水細胞診から癌細胞が検出されたので報告する。

78 歳男性。肺腺癌に対する化学療法中に、左眼の視力低下を自覚した。近医にてぶどう膜炎と診断され、眼圧上昇に対して抗緑内障点眼、点滴、前房穿刺を繰り返していたが、眼圧コントロール不良であり、緑内障治療用インプラント挿入術目的で東邦大学医療センター大森病院眼科受診となった。左眼視力は手動弁、左眼圧は 50 mmHg であり、著明な角膜浮腫、前房内にフィブリンの付着を認め、眼底は透見不可であった。術中に採取した前房水より肺癌と同じ組織型の腺癌 (class V) が検出された。術直後より眼圧は速やかに下降し退院となったが、その後肺癌のため永眠された。

前房水細胞診より、ぶどう膜炎の原因は肺腺癌と考えられた。また、本症例において緑内障治療用インプラント挿入術は有効であった。

Keywords : uveitis, secondary glaucoma, cytodiagnosis of anterior chamber

## XIV. 大学院学生研究発表 3

### 4. Cardio-Ankle Vascular Index を用いた前立腺癌内分泌療法と動脈硬化の評価

岡 了 (生体応答系)  
指導：鈴木啓悦教授 (佐倉泌尿器科)

近年、前立腺癌患者の増加に伴い、前立腺癌に対する androgen deprivation therapy (ADT) は進行例や高齢者など合併症の多い症例を中心に増加している。有効な治療である一方で、テストステロンを抑制することによるさまざまな有害事象が問題となっており、特に高脂血症や心血管疾患のリスクを増加させ、生命予後にも影響を与えると報告されている。

今回われわれは動脈硬化の指標の 1 つである Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) を用いて、ADT を受ける前立腺癌患者の動脈硬化の進行に関して検討した。初回

ADTを受けた58例、観察期間6カ月では、high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL)の増加は確認されたが、心血管疾患を新規に発症した患者は認められず、CAVI値の有意な増加は認められなかった。観察期間内の動脈硬化の進行は認められず、短期間のADTは安全な治療と考えられた。

Keywords : prostate cancer, androgen deprivation therapy (ADT), Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI)

## XV. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 3

### 5. ランソプラゾール内服を契機に食思不振、慢性下痢で発症した collagenous colitis の1例

田中政俊 (大森研修医)  
指導 : 佐藤高広 (総合診療内科)

高齢者の食思不振や慢性下痢の原因となる collagenous colitis の臨床的特徴や病理学的所見、また原因薬物について考察した。

## XVI. 一般演題 4

### 6. C型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法後SVR症例の当院における発癌症例の検討

向津隆規, 永井英成, 高亀道生, 篠原美絵  
萩野 悠, 衛藤 綾, 松井太吾, 松清 靖  
松井哲平, 初山浩一, 池原 孝, 篠原正夫  
渡邊 学, 五十嵐良典, 住野泰清 (大森消化器内科)  
石井耕司 (東京蒲田医療センター内科)

Hepatitis C virus (HCV) 感染の慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法の進歩により、ほとんどの症例が sustained virologic response (SVR) を達成することが可能となりつつあるが、SVRが達成されたにもかかわらず発癌する症例が散見されるのも事実である。

SVR後に発癌した症例を検討し、発癌のリスク因子を明らかにすることを目的とした。1997~2014年に、東邦大学医療センター大森病院消化器内科でHCV感染に対して抗ウイルス療法を施行し、SVRが得られた343症例を対象とした。SVR後に発癌した症例と、発癌の認められなかった症例との、比較検討を行った。その結果、SVRが得られたにもかかわらず13症例で発癌が認められた。SVR後の累積発癌率は、3年4.9%、5年6.7%とこれまでの報告と比してやや高値であった。統計的解析では、男性・アルコール摂取量29 g1/day以上・aspartate aminotransferase

platelet ratio index (APRI) > 0.66・肝生検で繊維化F3以上が発癌のリスク因子であった。

以上のことから、C型慢性肝疾患に対する抗ウイルス後のSVR症例において、治療前にF3以上線維化が認められた症例・SVR判定時にAPRI > 0.66では、肝癌予防の観点から特に男性の禁酒継続が重要であることが明確となった。

Keywords : hepatitis C, sustained virologic response (SVR), carcinogenesis

### 7. 進行肝細胞癌合併肝硬変症例に対するソラフェニブ投与の肝線維化活性の抑制と肝実質血流の改善作用

小林康次郎, 永井英成, 向津隆規, 松井太吾  
萩野 悠, 松井哲平, 和久井紀貴, 初山浩一  
篠原美絵, 五十嵐良典, 住野泰清 (大森消化器内科)

ソラフェニブ (sorafenib : SF) が肝線維化そして門脈圧亢進を改善させる可能性は、既に動物実験で報告されている。しかしながら、肝線維化と肝実質血流に与える影響についてはまだ検討の余地が残されている。

Advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) 合併 liver cirrhosis (LC) 症例におけるSF投与の肝機能、肝線維化活性そして肝実質血流へ与える影響を明らかにするために、aHCC合併LC患者でSF投与を行った88症例を対象として検討した。

SF投与前と4週間後に採血を行い、血清中のヒアルロン酸とtype III procollagen-N-peptide (P-III-P), IV型コラーゲンを測定した。またVirtual Touch Quantification (VTQ) を用いて肝硬度を測定し、造影超音波を用いて肝血流を評価した。その結果、SF投与の4週後の検討では、Alb値が投与前後で有意に低下し、Child-Pugh scoreは有意な上昇を認めた。また、血清IV型コラーゲンおよびP-III-Pは有意な低下を認めた。VTQは有意な低下を認めた。また、肝血流は動脈優位から門脈優位に変化した。

以上のことから、aHCC合併LC症例におけるSF投与は、Child-Pugh scoreを上昇させ肝障害度を悪化させるが、肝実質血流を改善することで肝線維化活性を抑制する可能性が示唆された。

Keywords : sorafenib (SF), hepatic fibrosis, hepatic blood flow

### 8. 神経変性疾患鑑別のための髄液中バイオマーカーの探索

河井貴行 (佐倉臨床検査部・研究開発部)  
榊原隆次 (佐倉神経内科)  
武城英明 (佐倉臨床検査医学)

神経変性疾患の発症には酸化ストレスの関与が示唆されている。今回、われわれは髄液中の抗酸化能 (biological

antioxidant potential : BAP) に着目し, 対照群および各神経変性疾患群における BAP と既存の髄液マーカー (リン酸化タウ蛋白・ $\beta$ -アミロイドおよびその比率) との比較検討を行った. 髄液中の BAP は対照群と比較して, 神経変性疾患群では有意に高値 ( $p < 0.01$ ) であった. また, アルツハイマー病群 (Alzheimer's disease : AD 群) は Lewy 小体型認知症群 (dementia with Lewy body : DLB 群) と比較して, 髄液中の BAP は有意に高値 ( $p < 0.05$ ) であった. 既存の髄液マーカーと比較すると, AD 群の髄液中の BAP はリン酸化タウ蛋白/ $\beta$ -アミロイド比と有意な正の相関があった ( $r = 0.461, p < 0.05$ ). 髄液中の BAP と superoxide dismutase 1 (SOD1), SOD3 には関連性はなかったが, SOD2 において対照群と比較して AD 群と DLB 群で有意に高値 ( $p < 0.05$ ) であった.

以上の結果から, 特に AD 群では他の神経変性疾患と比較して髄液中 BAP が高いことが分かり, さらに SOD2 との関連性が示唆された.

Keywords : cerebrospinal fluid (CSF), biological antioxidant potential (BAP), Alzheimer's disease (AD)

## XVII. 平成 26 年度プロジェクト研究報告 5

### 9. Gene-trap 法を用いたネクロプトーシス実行遺伝子の同定

中林 修, 三宅早苗 (生化学)

ネクローシスには, アポトーシスと同様に, プログラムされた細胞死が含まれていることが明らかとなってきた. この細胞死はネクロプトーシスと言われ, receptor interacting protein 1 kinase (RIPK1) および RIPK3 依存性に誘導されることが分かっているが, そのシグナル伝達経路には不明な部分も多い. 染色体が一倍体となっている HAP1 細胞に gene-trap vector を導入後, ネクロプトーシス耐性となるクローンを選択することにより, ネクロプトーシス実行に関与する遺伝子の同定を目指した. HAP1 細胞に Gene-trap vector を含む組換えウイルスを感染させ, fluorescence activated cell sorter (FACS) により感染効率を測定したところ, 32% の細胞が green fluorescent protein (GFP) 陽性となっており, 染色体に複数の組換えウイルスが挿入されている可能性が示唆された. HAP1 細胞はネクロプトーシス誘導条件 (tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand : TRAIL+cycloheximide : CHX+benzyloxycarbonylvalyl-alanyl-aspartyl fluoromethyl ketone : z-VAD) では約 30% の細胞が生存しており, 他の誘導条件を検討する必要があると考えている.

Keywords : necroptosis, gene-trap, HAP1

### 10. 内側視索前野で見つかった新規性的二型核の機能解剖学的解析

恒岡洋右 (微細形態学)  
澤田喜友 (大橋泌尿器科)

内側視索前野は間脳視床下部の吻側にある, 多様な生得的行動を制御する領域である. これまでも内側視索前野には形体的な性的二型が報告されてきたが, その機能に関しては多くが不明である. われわれはデータベース解析および組織切片における *in situ* hybridization 法によって網羅的に内側視索前野における性差を伴った遺伝子発現解析を行い, 新たに 5 遺伝子について性的二型を示す発現を確認した. 本研究では新たに見いだしたこれらの性的二型核の分子マーカーを用いることにより, 性的二型核および細胞群を同定し, 神経活性化マーカー c-Fos の発現解析によって, 性的二型核の機能を検討した. その結果, 従来同定されていた性的二型核の 1 つは性行動や攻撃行動, 養育行動では神経の活性化は確認できなかった. その一方で, 新たに見いだした 3 つの亜核において性行動, 攻撃行動, 養育行動に特異的な活性化が確認された.

Keywords : medial preoptic area, sexual dimorphism, neuroanatomy

### 11. 筋萎縮性側索硬化症の末梢神経をターゲットとした治療に向けた研究

狩野 修, 平山剛久 (大森神経内科)

筋萎縮性側索硬化症のモデル (mutant SOD1 transgenic : mSOD1Tg) マウスと野生型マウスを用いて, 末梢における炎症と神経筋接合部における脱神経の経時的変化を生後 10, 20, 55, 77 (症状発現期), 120 (end stage) 日目の 5 時期に分け, 分子病理学的手法を用いて観察した. 脱神経の評価には acetylcholine receptor (ACh) 受容体の  $\gamma$  サブユニット, 炎症の指標としてマクロファージと単球のマーカーである CD68 を用いた. その結果, 神経筋接合部における脱神経は症状出現期以前より観察され, また末梢神経や脊髄における炎症に先行してみられた. さらに横隔神経と坐骨神経をそれぞれ 5 分割, 2 分割し脊髄近位部から遠位部 (筋肉側) までを観察したところ, mSOD1Tg マウスでは遠位部においてより明らかな炎症反応が観察された. これらの結果から, mSOD1Tg マウスの形態学的な発現機序として神経接合部における脱神経から発症する "dying back 現象" が考えられた.

Keywords : amyotrophic lateral sclerosis, denervation, dying back