

平成27年度東京女子医科大学医学部・基礎系教室研究発表会

日 時：平成27年12月17日（木）13：00～17：00

場 所：東京女子医科大学 臨床講堂 I

主 催：基礎医学系教授会

1. ヒト赤血球膜におけるフリッパーゼ分子の同定とその異常による溶血性貧血の解析 (生化学) 新敷信人
2. CXCL17 発現腫瘍における血管形態の変化 (解剖学・発生生物学) 松居 彩
3. 悪性脳腫瘍における代謝活性化の意義 (病理学 (第一)) 増井憲太, 柴田亮行
4. PQA (Personal Qualities Assessment) の有用性の検討 -- 測れる? 測れない?
(¹生物学, ²化学, ³元英語, ⁴元日本語学) 福井由理子¹, 岡田みどり², 野田小枝子³, 三原祥子⁴
5. パプアニューギニア村落部における住民の保健医療サービス利用 (国際環境・熱帯医学) 塚原高広
6. 銀ナノ粒子のリソソーム分布と毒性 (衛生学公衆衛生学 (一)) 宮山貴光, 松岡雅人
7. Th17 細胞の質的变化によって誘導される気道過敏性および気道炎症について (微生物学免疫学) 芦野 滋
8. 神経損傷による脳内身体表現の変容と機構 (生理学 (第一)) 宮田麻理子

1. ヒト赤血球膜におけるフリッパーゼ分子の同定とその異常による溶血性貧血の解析

(生化学)

新敷信人

ヒト赤血球膜脂質二重層において、フリッパーゼによって内層のみ（非対称性）に維持されるフォスファチジルセリン（PS）は赤血球の機能に必須である。一方、寿命を迎えるとPSが外層に露出し、脾臓マクロファージによって除去される。その際、上昇したCa²⁺により、フリッパーゼの活性抑制およびスクランブラーゼの活性化が起こるとされているが、両者の分子自体は未同定である。本研究は、早期のPS露出は溶血性貧血の原因となりうることを念頭に、フリッパーゼ分子の異常患者の解析から、ヒト赤血球膜におけるPSの非対称性分布を規定するメカニズムに迫るものである。

本院輸血細胞プロセッシング科（菅野教授）に来院した、原因不明の先天性“軽度”溶血性貧血を示す男性患者に対しExome解析を行ったところ（倫理委員会承認#223D）、14のフリッパーゼ分子が属するP-IV ATPaseファミリーのATP11C（X染色体）に点突然変異を見出した。本患者赤血球のフリッパーゼ活性は正常に比べて約90%低下しており、ATP11Cが主要なフリッパーゼであることが明らかとなった。しかし、驚いたことに患者血液中の全赤血球のPS露出は正常と同程度しか検出されず、多くの赤血球ではスクランブラーゼが抑制され、PSが露出しにくいことが示された。一方、スクランブラーゼが活性化している老化赤血球では両者でPS露出は増加し、患者赤血球でより顕著だったがその程度は軽度であり、溶血が“軽度”であることと合致した。

ヒト赤血球膜の主要フリッパーゼとしてATP11Cを同定し、その異常が軽度の溶血性貧血の原因となることを新たに見出した。ヒト赤血球膜のPSの非対称性分布はフリッパーゼにより形成されるが、その維持にはスクランブラーゼの抑制が重要であることを明らかにした。従って、従来説とは異なり、ヒト赤血球の生死は主にスクランブラーゼの抑制・活性化により規定されていると考えられた。

2. CXCL17 発現腫瘍における血管形態の変化

(解剖学・発生生物学)

松居 彩

腫瘍が生体で増殖するには、酸素や栄養を供給する血管が不可欠である。そのため、従来から腫瘍血管を絶やすことが癌治療において有用だとされていたが、一方で血管新生の速度を調整して腫瘍内の血液循環を維持させる方が抗癌剤や放射線による治療効果を高めるとも言われている。血流の維持においては、血管新生因子による血管新生促進と抑制の均衡を保つだけでなく、血管の構造自体も重要な要素となる。しかし、これまでは直接的に血管増加を促す因子が標的の要とされており、形成された血管の機能を維持する因子についてはあまり注目されてこなかった。そこで本研究では、その様な因子の1つとして、腫瘍増殖を促進するケモカインCXCL17に着目し、腫瘍血管の形態と機能に与える影響を形態学的に検討した。

CXCL17は乳癌細胞と大腸癌細胞に比較的多く発現している。そこで、本来CXCL17を発現していないマウス大腸癌細胞株 colon26 を用い、CXCL17を強制発現させ

た腫瘍内における血管構造を比較した。腫瘍内の血管構築パターンを解析すると、コントロール腫瘍と比較して、CXCL17発現腫瘍の血管はより密に、細い分岐を有する血管網を形成していた。それらの血管には、多分岐した突起を有する pericyte が血管壁を被っていた。また、内皮細胞同士の接着は、コントロール腫瘍の血管で VE-Cadherin の発現が不完全であるのに対し、CXCL17腫瘍では一定の強い発現を認めた。これら構造的な変化を踏まえ、Evans Blue と Lectin 灌流による血管機能の評価を行った結果、CXCL17発現腫瘍では腫瘍組織中の Evans Blue の漏出量、Lectin の血管外漏出像ともに少なかった。さらに、コントロール腫瘍では、CXCL17発現腫瘍よりも基底膜成分のみが残存した退縮血管様の構造が多く観察されていることなどから、CXCL17発現腫瘍の血管は相対的に血管機能が維持されていることが判った。

以上から、腫瘍における CXCL17 の発現は、血管の形態と機能の両面にも影響を及ぼし、血流の確保された機能的な血管を形成することで腫瘍増殖に関与することが示唆された。

3. 悪性脳腫瘍における代謝活性化の意義

(病理学 (第一)) 増井憲太・柴田亮行

好氣的解糖 (ワールブルグ効果) を含む代謝系の再構成が、がんを特徴付ける現象の一つとして注目されている。多くの悪性脳腫瘍で異常活性化され、細胞の代謝統合に重要な分子の一つが mammalian target of rapamycin (mTOR) 複合体であるが、われわれは、その中でも特に mTORC2 が転写因子 c-Myc を介して悪性脳腫瘍の代謝を活性化することを見出した (Masui et al. *Cell Metab* 2013)。しかしながら、このような代謝の活性化がどのようにがんの病態に関与しているのかは不明な点が多い。今回われわれは、悪性脳腫瘍である膠芽腫 (グリオブラストーマ) において、代謝産物が増殖回路を活性化し、分子標的治療抵抗性へとつながる新規の病態を明らかにした (Masui et al. *PNAS* 2015)。グルコースおよび酢酸といった栄養成分が供給されると、膠芽腫で最多の遺伝子・シグナル異常である EGFR-mTOR 経路、特に mTORC2 シグナルが活性化され、腫瘍の増殖が促進された。この際、グルコースおよび酢酸は中間代謝産物であるアセチル CoA を介し、mTORC2 の構成要素である Rictor のアセチル化を促進することで増殖信号を活性化していた。注目すべきは、グルコースの存在下で mTORC2 はがん代謝を亢進させアセチル CoA の産生を促し、増加したアセチル CoA は逆に mTORC2 を活性化させるという回路が形成されることである。これは上流シグナルからの刺激に依存しない自己活性化型の増殖回路であり、EGFR や PI3K といった mTORC2 上流への標

的治療に対する抵抗性機序となっていた。栄養素や代謝ががんに有利に働くことを示すこの結果は、遺伝子・細胞内シグナルと環境要因との間に強い相互作用が存在する可能性を示す。また、mTORC2 や代謝を標的とする治療法が、難治性の膠芽腫に対する新たな治療戦略として期待される。

4. PQA (Personal Qualities Assessment) の有用性の検討 — 測れる? 測れない?

(¹生物学, ²化学, ³元英語, ⁴元日本語学)

福井由理子¹・

岡田みどり²・野田小枝子³・三原祥子⁴

PQA (Personal Qualities Assessment) は、ニューキャッスル大学 (豪) で開発された、医療従事者を対象とした個人特性の評価法で、幾つかの英語圏の国 (以下西側) で医学部の入学試験で試行されてきた。本学は、PQA の 3 種目のうち、Lib-Com と NACE の 2 つを取り上げた。Lib-Com は倫理的ジレンマにおいて個人の自由と社会の規範のどちらに重きを置くかという対人価値観を測定するもので、得点が低いと Libertarian, 高いと Communitarian の傾向を持つとされる。NACE は、他者との関わりあいの度合いを測定する。得点が低いと Detached, 高いと Involved の傾向が強いとされる。

Lib-Com と NACE は、2007~2009 年度の医学部の一般選抜入試において合否判定に一切使用せずに試行された。この 3 回の試行において、本学受験生の得点は Lib-Com と NACE の両方とも西側と同様に正規分布を示した。Lib-Com の平均は西側のものほとんど違いがなかったが、NACE では本学受験生の平均が西側よりわずかに低かった。PQA は、日本においても西側の国と同じく個人特性評価として有用性を持っているかもしれないが、同時に、社会/文化の違いに起因すると考えられる、西側の結果との相違点があることも示唆された。

PQA を今後適切に使用するためには、心理測定法として信頼性と妥当性の検証する必要がある。2010 年度からは、入学後の学生たちを対象として、1 学年の 4 月と 4 学年の 1 月に PQA を試行した。4 年近い間隔において行われた 5 対の試行結果では、Lib-Com と NACE の得点がすべて有意に相関していた。PQA は信頼性を備えていると言えるだろう。また、Lib-Com と NACE の結果を学生に返却し、それぞれについて、①結果が自分にどのくらい当てはまっていると思うか、②自分はどのタイプだと思うかというアンケートに答えてもらった。どの回の試行においても、2 つの種目の結果について、ほぼすべて、あるいは、7~8 割あてはまると答えた人が 3/4 を超え、PQA の判定によるタイプと学生が自分で思うタイプとは有意に一致していた。ここから PQA は一定の妥当性を有していると言えるだろう。