

原田崇史²・宮本卓馬²・岩朝静子²・◎津久井宏行²・山崎健二²

14. 感染を繰り返した多発肝嚢胞に対して生体部分肝移植術を施行した1例

(¹卒後臨床研修センター, ²消化器外科) ◎相原永子¹・◎米田五大²

15. 門脈ガス血症をきたした穿孔性虫垂炎の1例

(¹卒後臨床研修センター, ²外科, ³青山病院消化器病内科) ◎尾崎敦子¹・

◎廣澤知一郎²・高部裕也²・片岡温子²・谷 公考²・産形麻美子²・

番場嘉子²・小川真平²・板橋道明²・岡本高宏²・長原 光³

Block 4 17:25~18:15

座長(医学教育学) 大久保由美子

16. 心尖部肥大型心筋症として長年加療されていたが、心筋生検で

心アミロイドーシスと診断された62歳男性の1例

(¹卒後臨床研修センター, ²循環器内科, ³病理学(第二), ⁴血液内科) ◎森 友実¹・

◎鈴木 敦²・芹澤直紀²・志賀 剛²・宇都健太^{2,3}・田中淳司⁴・萩原誠久²

17. 低Na血症の原因究明に苦慮後、鉍質コルチコイド反応性低ナトリウム血症が疑われた1例

(¹卒後臨床研修センター, ²糖尿病センター内科) ◎土屋海士郎¹・

◎花井 豪²・大屋純子²・内潟安子²

18. 多発性筋炎と重症筋無力症を併発している患者に高度房室ブロックを合併した1例

(¹卒後臨床研修センター, ²循環器内科, ³神経内科, ⁴膠原病リウマチ痛風センター)

◎猪口祥子¹・◎野村 新²・鈴木 敦²・芹澤直紀²・

庄田守男²・萩原誠久²・清水優子³・北川一夫³・勝又康弘⁴・山中 寿⁴

19. セツキシマブによる低Mg血症と皮膚障害への対応に苦慮した1例

(¹卒後臨床研修センター, ²化学療法・緩和ケア科) ◎斎藤史子¹・◎川上和之²・

井原世尊²・近藤侑鈴²・中島 豪²・竹下信啓²・林 和彦²

20. 呼吸困難を主訴に来院し心タンポナーデと診断された1例

(¹卒後臨床研修センター, ²循環器内科, ³総合診療科) ◎中野辰憲¹・

萩原誠久²・齋藤 登³・◎川名正敏³

初期臨床研修現況報告

(循環器内科学) 志賀 剛

ベストプレゼンテーション賞表彰式

閉会の辞

司会(幹事) 橋本悦子

[平成26年度山川寿子研究奨励賞受賞者研究発表]

1. ADAMTS9によるインスリンの分泌と末梢組織での作用制御

(生理学(第二)) 茂泉佐和子・三谷昌平

ADAMTS9は細胞外に分泌され、細胞外マトリックスを分解する酵素として知られていたが、我々はADAMTS9がER内でも機能し、ADAMTS9の発現抑制により、ER-Golgi間の蛋白質輸送が阻害されること、この機能はヒトと線虫*C.elegans*で共通していることを見いだした。

ヒトにおいて、ADAMTS9の一塩基多型(SNP)は2型糖尿病のリスク遺伝子の1つであることが報告されて

いる。そこでADAMTS9の機能を抑制することにより、β細胞におけるインスリン分泌と末梢組織におけるインスリン感受性のどちらに影響を及ぼすかを検討した。まず、線虫*C.elegans*におけるADAMTS9のホモログであるGON-1の機能を抑制することにより、インスリン分泌細胞におけるインスリン分泌と、末梢組織におけるインスリンシグナル伝達経路のどちらが阻害されるかを検討した。その結果、GON-1の機能抑制により、インスリン分泌とインスリンシグナル伝達経路の両方が阻害されていた。次に、哺乳類におけるADAMTS9の機能と糖尿病発症メカニズムとの関係を検討した。ラットβ細胞由来の培養細胞(INS-1)を用い、ADAMTS9の機能を抑制した結果、インスリンの分泌が抑制されていることを

見いだした。また、末梢組織における ADAMTS9 の機能を検討するため、マウス脂肪細胞由来の培養細胞 (3T3-L1) とヒト肝臓由来の培養細胞 (HepG2) を用い、ADAMTS9 の機能を抑制した結果、インスリン依存的なグルコースの取り込みが減少していた。3T3-L1 において、ADAMTS9 の機能を抑制することにより、GLUT4 の細胞膜への局在が阻害されていた。これらの結果より、ADAMTS9 の機能低下によりインスリン分泌低下とインスリン抵抗性の両方が惹起されている可能性が示された。

2. 歯周病が NAFLD 病態形成に与える影響

(微生物学免疫学)

大坂利文

非アルコール性脂肪肝疾患 (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease : NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝表現型である。約 2 割の NAFLD 患者は、予後不良な非アルコール性脂肪肝炎 (Non-Alcoholic Steatohepatitis : NASH) を発症し、肝硬変および肝癌への進展リスクが高い。NASH は、細菌感染・エンドトキシン・サイトカインなどが肝細胞障害ストレスとなって発症すると考えられているが、その実体は不明のままである。そこで本研究では、肥満個体における免疫応答および腸内細菌叢の質的・量的な変化に着眼し、口腔細菌の異所性感染などの内因性感染症と NAFLD 病態形成の関連性を解明することを目的としている。本研究では、食事誘導性肥満マウスモデルに歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* を持続投与 (経胃投与) した場合に、NAFLD の病態進展に与える影響を評価した。*P. gingivalis* を約 12 週間投与したマウス肝臓の病理解析を行ったところ、脂肪肝の形成は認められたものの、対照群と比べて大きな変化は認められなかった。また興味深いことに、*P. gingivalis* の持続投与は小腸あるいは大腸における炎症性サイトカインの産生に影響を与えなかったが、肝臓における炎症性サイトカインの産生能が亢進していることがわかった。つまり、肝臓は *P. gingivalis* 投与に伴う腸内環境の変化を感知しており、NAFLD 感受性が増加している可能性が示唆された。今後、*P. gingivalis* の長期投与の影響あるいは他の NAFLD モデルマウスを用いた検証を進めていく。

[平成 26 年度佐竹高子研究奨励賞受賞者研究発表]

1. ヘルパー T 細胞由来 Bach2 が気管支喘息に及ぼす影響について

(微生物学免疫学)

芦野 滋

臨床研究において、‘Bach2’ という機能性タンパク質をコードする遺伝子多型が、気管支喘息の病態に関わっているという報告が最近発表された。Bach2 は転写因子の一つであり、様々な免疫細胞に発現し得ることが示唆

され、機能は多岐にわたるといわれている。しかし、気管支喘息を想定した病態モデルにおける Bach2 の研究は少なくその意義が未だ不明瞭である。そこで、本研究ではアレルギー性気管支喘息のモデルマウスを用い、Bach2 の役割を解析している。現在までに、喘息マウスでの肺組織においては、Th2 サイトカインレベルの上昇を伴って、Bach2 mRNA 発現が減弱する結果が得られている。さらに、Th2 型の気管支喘息に有効であるステロイド薬 (デキサメサゾン) を投与して、病態が軽減した際は、Bach2 mRNA 発現が回復することも確認した。この気管支喘息モデルで中軸的な役割を担う Th2 細胞における Bach2 の役割を検証するため、*in vitro* 実験系で shRNA knockdown 法により Th2 細胞の Bach2 遺伝子機能を消失させたところ、Th2 サイトカイン産生能が亢進することがわかった。Th1 や Th17 にも同様の処理をしたが有意な機能変化は認められなかった。よって Bach2 は Th2 細胞を選択的に制御する転写因子である可能性が推察された。今後、Bach2 が、アレルゲンに感作される時期 (Th2 細胞が生体内で分化し始めるフェーズ)、あるいは感作成立後のアレルゲンに暴露される時期 (Th2 細胞が機能して喘息症状を誘導するフェーズ) のどちらに重要な意義をもつのかを検討する予定である。

[平成 26 年度中山恒明研究奨励賞受賞者研究発表]

1. NMD-小胞体品質管理クロストーク機構の分子機構と生理的役割の解析

(生理学 (第二))

榊建二郎

我々の体を形作る“細胞”において営まれる代謝調節や物質輸送といった生命活動は、セントラルドグマに沿った遺伝子発現と細胞内小器官 (オルガネラ) の機能調節のもとで行われる。また遺伝子機能発現の過程では遺伝子産物 (RNA やタンパク質) を監査する「細胞内品質管理」と呼ばれる防御システムが働き、異常産物を感知・分解することで生体への適正な遺伝子産物の安定供給を保証している。近年、細胞内品質管理が多彩な生理機能調節に重要な役割を担うことが明らかとなり、その破綻について数多くの疾患との関連性が示されたことから、発症機構の解明や新規治療薬開発に結びつく重要な研究分野として注目されている。我々はこのような細胞内品質管理の 1 つである「小胞体品質管理」に焦点を当て、研究を展開している。小胞体品質管理は、分泌タンパク質合成の中心である小胞体において新生タンパク質の折り畳み構造 (フォールディング) を監査して異常構造タンパク質を分解し、また異常タンパク質の蓄積に対しては小胞体ストレス応答 (UPR) を活性化することで小胞体の恒常性を維持している。我々は最新の研究報告において、小胞体品質管理が新生 mRNA を監査するナ