

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

ンセンス変異依存 mRNA 分解 (NMD) と連携して小胞体の恒常性維持に働くことを明らかにした。さらに最新の研究から NMD 制御因子 SMG6 が NMD-小胞体品質管理クロストークにおいて重要な働きを担うことが明らかとなってきた。本発表では、その現状と将来の展望について紹介したい。

2. 食道 ESD に対する食道再生細胞シート治療の確立 (消化器外科学) 大木岳志

早期食道癌の内視鏡治療として endoscopic submucosal dissection (ESD) は普及しつつある。ESD は広範な病変であっても一括切除が可能で正確な病理診断および局所再発率の低下に寄与する。しかしながら、広範な切除に伴う ESD の潰瘍に起因する狭窄が問題となっている。通常、狭窄に対し頻回の内視鏡的バルーン拡張術を行うが、穿孔のリスクや疼痛を伴う処置のため患者の QOL を著しく低下してしまう。そこで我々は、本学で開発された細胞シート技術を応用した再生医療的治療法の開発を行ってきた。この方法は患者の口腔粘膜組織から採取し、細胞シートを作製する。それを内視鏡を用いて ESD の潰瘍面に移植することで狭窄を抑制するという手法である。これまで 2008 年から本学で臨床研究を開始しすでにその成果を報告している (本法は本学で最初に成功した細胞シートの臨床研究である)。現在、さらに研究が進んでおり、国内では長崎大学、海外ではスウェーデンのカロリンスカ研究所で臨床研究が行われた。その際に問題となったのは内視鏡を用いた細胞シート移植手法が困難であったことであった。本研究では先端生命医学研究所と共同で 3D プリンターを用いた細胞シート移植デバイスを作製した (*Gastrointestinal Endoscopy*, 2015)。このデバイスの開発により経内視鏡的移植術の汎用性が向上し食道再生細胞シート治療の確立に大きく貢献できると考えられた。

〔第 10 回研修医症例報告会〕

1. 救急医療部と連携して切除術を施行した多発性硬化症患者に生じた基底細胞癌の 1 例

(東医療センター¹卒後臨床研修センター,²皮膚科,³病理診断科,⁴救急医療科,⁵吉住皮膚科)

○國上千紘¹・星野雄一郎²・
貞安杏奈²・◎石崎純子²・田中 勝²・
藤林真理子³・磯谷栄二⁴・吉住順子⁵

〔症例〕65 歳男性。28 歳時、多発性硬化症を発症。55 歳頃より寝たきり、胃瘻栄養となり、訪問看護にて自宅療養中。〔現病歴〕約 5 年前に左頬に腫瘍が生じ、徐々に拡大。自潰し出血するようになった。近医皮膚科が往診し、基底細胞癌が疑われ生検が考慮されたが、外来受診が困難であり経過観察していた。〔臨床所見〕左頬に径約

3 cm 大の境界明瞭の黒褐色結節。表面に痂皮、血痂を付す。〔ダーモスコピー所見〕辺縁に blue-gray globules あり。〔治療経過〕舌根沈下しやすく気道確保のため頻回の痰吸引を要する状況に対し、近医皮膚科、当院皮膚科および救急医療科で連携し治療を計画した。救急医療科のバックアップにより ICU で全身状態管理のもと、局所麻酔下、皮膚腫瘍切除術および皮弁形成術を施行した。病理組織学的に基底細胞癌と最終診断、深部および辺縁とも断端陰性を確認した。当初は治療不可能と思われたが、円滑な医療連携により治療を完結することができた。

2. 神経症状の改善に苦慮した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA) の 1 例

(東医療センター¹卒後臨床研修センター,²内科)

○村上亜紀¹・◎高木香恵²・興野 藍²・
市村裕輝²・村上智佳子²・西沢蓉子²・
小川哲也²・柴田興一²・佐倉 宏²

〔症例〕43 歳男性。〔主訴〕四肢のしびれ、腹痛、下痢、発熱。〔現病歴〕入院 3 ヶ月前、突然右膝背側の激痛、右下腿外側の痺れと痛み、右足底の痺れが出現した。その後右足関節の背底屈が困難となり、左足底から左下腿外側の痺れ、左上肢尺側の痺れと左第 4、5 指の知覚低下、右前腕尺側の痺れと急速に病状が拡大した。当院脳神経外科にてプレドニゾロン (PSL) 10 mg/日を投与されたが改善なく当院内科転科となった。入院時下痢、腹痛、発熱、体重減少、多発単神経炎、副鼻腔炎、白血球 26,200/μl、好酸球 14,148/μl、CRP11.4 mg/dl、IgE 9,270 mg/dl と増加を認め、EGPA と診断した。なお FIP1L1-PDGFRα 融合遺伝子は検出されなかった。絶食・中心静脈栄養下でステロイドパルス療法施行し、後療法 PSL50 mg/日を開始した。BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) は 15 → 7 と低下、CRP、IgE、好酸球の著明な低下、腹部症状の消失を認めたが神経症状は改善を認めなかった。また左上肢の尺骨神経障害に対して神経剥離術を行ったが神経症状は残存し、エンドキサンパルス療法を追加した。〔臨床的意義〕EGPA の予後不良因子の一つである消化管障害は消失したが遷延する神経障害について苦慮した症例である。血管炎に伴う神経障害は急速に増悪し、かつ遷延する病態であり治療を再考する。

3. 重症化したアセチルサリチル酸中毒 2 症例の検討

(東医療センター¹卒後臨床研修センター,²救急医療科) ○笹尾怜子¹・◎高橋宏之²

〔はじめに〕アセチルサリチル酸 (ASA) は一般用医薬品として容易に入手することができる。自殺企図で致死量の ASA を内服し、血液浄化療法を要した重症 ASA 中毒の症例を 2 例経験したため、比較検討し報告する。〔症例 1〕34 歳、男性、ベトナム人。同性の恋人との失恋