

## 第126回 奈良医学会

第126回奈良医学会は、藤村吉博教授（輸血部）を当番世話人として平成18年5月17日午後6時から、奈良県立医科大学臨床第一講義室にて開催された。プログラムを以下に記すが、昨年と同様、本年も第13回中島佐一賞受賞者講演会を共催した。会の前半は第13回中島佐一賞受賞者3名の講演が行われ、後半には特別講演として大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学金倉 譲教授による「造血細胞の腫瘍化とその制御」の講演が行われた。教員、医療スタッフ、大学院生、学部学生など120人を超える聴衆の参加があり、各講演に対し熱心な討議が行われた。

### 第126回奈良医学会プログラム

当番世話人挨拶

藤村吉博教授

### 第13回中島佐一賞受賞者講演会

表彰状授与式・選考講評

吉田 修学長

講演1 奈良県立医科大学第一内科学教室

赤井 靖宏

「腎疾患進展機序に関する研究」

講演2 奈良県立医科大学胸部・心臓血管外科学教室

吉川 義朗

「虚血再灌流時の心筋保護療法としてカルパイン阻害剤の有用性を確立する基盤研究」

講演3 奈良県立医科大学皮膚科学教室

浅田 秀夫

「EBウイルス感染NKリンパ腫における蚊アレルギーの発症機序および発癌機構の研究」

### 奈良医学会特別講演

司会 吉田 修学長

金倉 譲先生（大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学）

「造血細胞の腫瘍化とその制御」

### 講演抄録

#### 講演1：「腎疾患進展機序に関する研究」

奈良県立医科大学第一内科学教室

赤井 靖

腎臓は生理的にも低酸素状態に晒されているとされる。多くの腎疾患において、虚血あるいは炎症は腎組織のさらなる低酸素状態を惹起する。低酸素によって組織中濃度が上昇する転写因子 hypoxia-inducible factor (HIF) は、低酸素状態における生理反応のキー・メディエータとして注目されているが、腎疾患進展における低酸素あるいは HIF の役割は十分に解明されていない。また、急性腎不全は虚血・低酸素によって直接的に惹起される場合が多いが、慢性腎不全における低酸素の意義は明らかでない。本研究では、虚血性急性腎不全で最も障害を受けやすい近位尿管細胞の低酸素下生存を検討するとともに、慢性腎不全の共通した病態である腎間質線維化に注目し、線維化の過程で重要とされる epithelial-parenchymal transition (EMT) と低酸素・HIF の関連を検討した。具体的には、腎疾患における HIF の役割を検討する目的で、1) HIF 欠損尿管細胞の細胞生存、2) HIF の EMT における意義について研究した。実験は、HIF 遺伝子欠損尿管細胞および conditional HIF-1 欠損マウスを用いて行った。本研究の結果、① HIF を欠損させた尿管上皮細

胞は、低酸素状態において野生型細胞よりも生存率が高い、② HIF 欠損尿細管上皮細胞は、低酸素状態において野生型よりアポトーシスをおこしにくい、③ HIF 欠損尿細管上皮細胞は、低酸素状態で野生型細胞に比してグルコース需要が少ない、④尿細管上皮細胞において、EMT マーカーである FSP1 発現が低酸素刺激で誘導される、⑤ HIF-1 欠損マウスでは、腎線維化モデルで FSP1 発現が抑制される、ことが明らかになった。今後は、HIF の急性腎不全における臨床的意義について、また、慢性腎疾患の腎線維化に対する HIF を軸とした治療的介入について検討を重ねたい。

## 講演 2：「虚血再灌流時の心筋保護療法としてカルパイン阻害剤の有用性を確立する基盤研究」

奈良県立医科大学胸部・心臓血管外科学教室

吉川 義朗

Wistar ラット血液交叉灌流摘出心臓標本を用いて、虚血再灌流障害不全心モデルの心力学的エネルギー学的特性と、fodrin 分解との関係を調べ、虚血再灌流障害不全心の形成を calpain 阻害剤が予防できるかどうかを検討した。

虚血再灌流障害 (IR) 群では、虚血再灌流後で、左室収縮期末圧容積関係 (ESPVR) は下方に移動し、酸素消費 ( $VO_2$ )-収縮期圧容積面積 (PVA) 関係の勾配は変化せず、 $VO_2$  切片が有意に減少した。基礎代謝量は変わらなかった。このことから虚血再灌流障害により興奮収縮連関に使用される酸素消費が減少し、収縮性は低下することが示唆された。一方、虚血再灌流の際に calpain inhibitor-1 を投与した (CI+IR) 群では ESPVR および  $VO_2$ -PVA 関係直線の勾配と  $VO_2$ -切片は有意な変化を認めず、興奮収縮連関に使用される酸素消費が保たれ、収縮性も維持されていた。fodrin の分解は IR 群で顕著なのに対し、CI+IR 群では有意に抑制されていた。

(1) 虚血再灌流障害不全心では、 $Ca^{2+}$ 過負荷状態により活性化された calpain により  $\alpha$ -fodrin が分解され、興奮収縮連関での  $Ca^{2+}$ ハンドリングが障害を受けることにより、機械的仕事は減少し、興奮収縮連関での心筋酸素消費量も減少した。しかし PVA の酸素コストは変化しなかった。

(2) calpain 阻害剤を用いることによって虚血再灌流障害不全心の形成が抑制されたことから、虚血再灌流の際の心筋保護における calpain inhibitor-1 の有効性が示唆された。

そこで水溶性 calpain 阻害剤 SNJ-1945 を用い cardioplegic arrest 後の心筋保護効果を現在検証している。SNJ-1945 はラクテイト・リンゲルを溶媒に溶解でき、calpain inhibitor-1 とほぼ同様の結果を得ている。

今後、実験結果の再現性、SNJ-1945 の特徴を解明していく方針である。

## 講演 3：「EB ウイルス感染 NK リンパ腫における蚊アレルギーの発症機序および発癌機構の研究」

奈良県立医科大学皮膚科学教室

浅田 秀夫

「蚊アレルギー」とは、蚊刺に対して水疱や壊死を伴う激しい局所反応に加え、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの全身症状を呈する疾患である。近年、この蚊アレルギーの基礎に、EB ウイルスが感染した NK 細胞 (EBV-NK) 増殖症が潜んでおり、長期の観察で多くの症例が、NK 細胞型悪性リンパ腫を発症することが明らかとなってきている。我々は、蚊アレルギーと EBV-NK 細胞リンパ腫とが、いかなるメカニズムで関わっているのかを解明する目的で、蚊アレルギー患者 8 例を対象として、蚊唾液腺抽出抗原を用いて免疫学的・ウイルス学的検討を行った。その結果、蚊アレルギー患者の  $CD4^+$ T 細胞は、ヒトスジシマカ唾液腺由来の抗原刺激に対して特異的に著しい増殖反

応を示した。また、この蚊唾液腺抗原刺激を受けた活性化CD4<sup>+</sup>T細胞とEBV-NKとを混合培養すると、EBV-NK細胞中に潜伏していたEBVの再活性化が誘発された。実際に生体内でも、蚊アレルギーに伴う熱発時に、血漿中EBV-DNA量が増加することを見出し、NK細胞からのEBVの再活性化が、伝染性単核球症類似の特異な全身症状の発現に関わっていることが明らかとなった。さらに、蚊唾液腺抗原刺激を受けたCD4<sup>+</sup>T細胞とEBV-NKとの混合培養により、EBV-NK中のEBV潜伏関連発癌遺伝子*LMP1*の発現がmRNAレベル、蛋白レベルで増強し、その結果、EBV-NKの増殖が亢進することを見出した。すなわち、蚊刺刺激が、ウイルス発癌遺伝子*LMP1*の発現誘導を介して、EBV-NKの腫瘍化にも重要な役割を担っていることが判明した。以上の結果より、「蚊アレルギー」と「EBV-NKリンパ腫」の2つの疾患は、EBVの潜伏/再活性化というキーワードのもと、密接に結びついていることが明らかとなった。

### 特別講演：「造血細胞の腫瘍化とその制御」

大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

金倉 譲

白血病（骨髄性）は造血幹細胞の腫瘍性疾患であり、系統の決定する前後の未分化な造血幹・前駆細胞に遺伝子変異が起こることが白血病化の始まりとなる。変異をおこす遺伝子は、細胞の増殖・分化・死を制御する造血因子受容体や下流のシグナル伝達分子、細胞周期制御分子、アポトーシス関連分子、転写制御因子である。また、白血病発症には単一の遺伝子変異 (one hit) だけでは不十分で付加的な遺伝子変異 (second hit) を必要とすることも多い。遺伝子変異をきたした細胞は、正常細胞に対して増殖や生存において優位性を示し、白血病幹細胞として細胞分裂を繰り返し、骨髄中に数多くの白血病細胞を生み出していく。一般に、生体内に存在する大多数の白血病細胞は強い増殖能を有さず、白血病細胞集団のごく一部を占める白血病幹細胞が強い増殖能と自己複製能により白血病細胞を産生し続けると考えられている。

各種白血病の成因のなかでも、我々は、造血因子・受容体システムの異常発現、恒常的活性化や下流のシグナルについて研究を行ってきた。c-kit(KIT)レセプターチロシナーゼは、造血幹細胞、マスト細胞、生殖細胞、色素細胞や消化管カハール介在細胞の増殖・分化・生存に必須の分子であるが、kinase領域あるいはjuxtamembrane領域の変異により恒常的に活性化する。特に、kinase領域のAsp816(マウスでは814)コドン変異は活性化変異のhot spotであり、腫瘍性マスト細胞、M2型急性骨髄性白血病の一部に認められる。また、非造血系腫瘍ではあるが、消化管カハール介在細胞由来の腫瘍である消化管ストローマ細胞 (gastrointestinal stromal tumor: GIST) では高率にc-kit恒常的活性化変異が認められている。一方、KITと同様の構造を有するFLT3の変異は、急性骨髄性白血病 (AML) の約20%の症例において、膜近傍領域内の塩基配列の重複 (tandem duplication) が認められ、また約7%の症例ではキナーゼ領域に変異が認められる。これらのFLT3遺伝子変異は予後不良因子であり、変異FLT3は、リガンドで刺激された野生型FLT3とは異なりSTAT5が活性化され、Pim-2の発現を介して細胞増殖が誘導される。最近、受容体下流に存在する新規抗アポトーシス分子Anamorsinを見出し、造血や腫瘍化における役割についても解析を行っている。

現在、白血病は精度の高い分子レベルでの診断法が進歩し、染色体/遺伝子レベルで診断・分類することが可能となってきている。また、分子レベルで明らかにされた病態や遺伝子異常は診断的意義を有するのみでなく、より効率よく白血病細胞を攻撃するための分子標的となることが示されている。例えば、慢性骨髄性白血病 (CML) は、BCR/ABLキメラ分子による細胞増殖の亢進と

アポトーシスの抑制が成因であるが、ABL チロシンキナーゼ阻害剤 STI571(Imatinib) の開発により CM に対する治療法は大きな変革を遂げた。今後、造血幹細胞の腫瘍化機構が更に解明され、より有効な治療法が確立されることを期待したい。

文責：奈良医学会事務主任  
國安弘基（分子病理）