

第107回 岡山医学会総会

日 時：平成20年 6月 7日（土）

場 所：岡山プラザホテル

（平成20年 6月 9日受稿）

受賞講演

結城賞

Macrophage scavenger receptor-A-deficient mice are resistant against diabetic nephropathy through amelioration of microinflammation

医療教育統合開発センター

片岡仁美

糖尿病性腎症患者や糖尿病モデル動物の腎組織では、腎組織へのマクロファージの著明な浸潤が認められる。動脈硬化巣や炎症巣へのマクロファージの浸潤は、血管内皮細胞に発現する intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) などの接着分子と、マクロファージ上に発現する接着分子の間の段階的な結合によって誘導される。著者らは活性化内皮細胞へのマクロファージの強固な接着 (adhesion) の段階において ICAM-1 が重要な役割を果たしたことを証明した (関連論文1)。しかしながら、腎組織において細胞外マトリックスへのマクロファージの浸潤 (migration) のメカニズムを証明した報告はなかった。

Macrophage scavenger receptor-A (SR-A) はマクロファージ上に存在し、変性 LDL の貪食や Advancer glycation endproducts (AGE) への結合、細胞接着などの多機能を有する分子である。著者らは SR-A の糖尿病性腎症の発症、進展に果たす役割を証明するため、SR-AKO マウスに糖尿病を誘発し、6ヶ月間の観察を行った。糖尿病 SR-AKO マウスでは糖尿病 wild type マウスと比べてマクロファージの浸潤抑制、アルブミン尿低下、糸球体肥大抑制、腎組織でのIV型コラーゲンや transforming growth factor (TGF)- β の発現亢進の抑制、酸化ストレスの抑制という明らかな腎保護作用が認められた。また、DNA micro array による検索にて SR-AKO マウスは糖尿病状態にもかかわらず各種炎症関連遺伝子の発現が抑制されており、SR-A が炎症関連遺伝子の発現に関与していることが示唆された。さらに、培養細胞を用いた in vitro での解析により、SR-A はマクロファージの細胞外基質への接着 (migration) に関与することが示され、SR-A は腎組織へ

のマクロファージの浸潤を誘導している key molecule であることが明らかとなった。

Truncations of amphiphysin I by calpain inhibit vesicle endocytosis during neural hyperexcitation

細胞生理学

武玉梅

神経伝達物質放出機構は、シナプス小胞の開口放出と再取り込み機構 (エンドサイトーシス) の2つのステップから成り、それぞれのステップを抑制する蛋白質群により厳密に制御されている。シナプス小胞再取り込み機構は、クラスリン依存性エンドサイトーシスが重要な役割を担っており、アンフィファイジン、ダイナミンなどの制御蛋白質で抑制されている。これまで、クラスリン依存性エンドサイトーシスは、制御蛋白質のリン酸化・脱リン酸化により制御されていることが知られていた。

本研究では、新しいクラスリン依存性エンドサイトーシス制御機構を明らかにした。てんかん、脳虚血、脳外傷などの疾患で見られる神経過興奮時、アンフィファイジンが蛋白分解酵素であるカルパインにより断片化された。同分子が断片化されるとダイナミンとの相互作用が出来なくなり、クラスリン依存性エンドサイトーシスを抑制することを明らかにした。

林原賞

Virus-mediated oncolysis induces danger signal and stimulates cytotoxic T-lymphocyte activity via proteasome activator upregulation

消化器・腫瘍外科学

遠藤芳克

樹状細胞は生体内で最も強力な抗原提示細胞であり、死滅していく細胞から抗原を捕捉すると同時に danger signal を受け取ると、免疫系細胞間の直接的な作用やサイトカイン産生を介して抗腫瘍免疫応答を惹起するが、どのような細胞死の形態 (apoptosis や necrosis など) が最も

効果的に腫瘍免疫系を刺激しうるかについては不明な点も多い。テロメラゼ特異的制限増殖型アデノウイルス (Telomelysin, OBP301) は、ヒト腫瘍細胞内でのみ増殖し殺細胞効果を示す。OBP301が腫瘍細胞に感染すると、内因性の danger signal として産生された uric acid が樹状細胞を刺激して IFN- γ や IL-12などの Th1 type サイトカインを分泌させる。樹状細胞から分泌された IFN- γ は、腫瘍細胞内の PA-28発現を増強させ、CTL による免疫応答を活性化させる。

今回の研究で OBP301は直接的な殺細胞効果を示すのみでなく、腫瘍免疫系を刺激して特異的な免疫応答を誘導し、間接的な抗腫瘍効果をも併せ持つ可能性が示唆された。

Epidermal growth factor receptor mutation status and adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung

腫瘍・胸部外科学

末久 弘

EGFR 変異は主に肺腺癌に認められる遺伝子異常である。Uracil-tegafur (UFT) は術後肺腺癌の補助療法として有用であることが確認されている。本研究は、腫瘍・胸部外科において切除された肺腺癌患者187名を対象とした。

結果として、*EGFR* 変異陽性の症例では、UFT による補助化学療法の予後延長効果はないが、*EGFR* 変異陰性の症例では、UFT の予後延長効果があることを示した。さらに、*EGFR* 野生型ならびに変異型細胞株を用いた実験を行い、上記の現象を確認した。

Suicide gene therapy with adenoviral delivery of HSV-tk gene for patients with local recurrence of prostate cancer after hormonal therapy

泌尿器病態学

那須 保友

岡山大学において実施した前立腺癌遺伝子治療臨床研究の結果を報告した論文である。対象となる被験者は、内分泌療法中に再燃してきた臨床的に遠隔転移を認めない局所再燃前立腺癌とした。まず Herpes Simplex Virus-thymidine kinase (HSV-tk) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後ガンシクロビル (GCV) を全身投与した (自殺遺伝子治療)。本研究は2001年3月より第1例目の被験者の治療を開始し、8名のべ9症例の治療を実施し2006年8月に終了した。

9症例すべてにおいて重篤な副作用は認めなかった。アデノウイルスベクターの前立腺への注入は簡便かつ低侵襲に実施可能であった。ウイルスベクター投与後の抗アデノウイルス中和抗体価の上昇は、軽度でかつ一過性であった。ウイルスベクター投与後、48時間において採取した組織に

において mRNA レベルでの HSV-tk 遺伝子の発現が確認された。治療効果の指標としての腫瘍マーカーである PSA は、9例中6例 (66.7%) において低下した。また、反復投与の有効性も確認した。

結論として局所再燃前立腺癌に対し、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で局所内投与し、その後 GCV を全身投与することの安全性および治療効果が確認された。

砂田 賞

Novel protein transduction method by using 11R: an effective new drug delivery system for the treatment of cerebrovascular diseases

神経病態外科学

小川 智之

タンパク質透過ドメインといわれる10個から20個のアミノ酸ペプチドを融合させることにより、あらゆる種類のタンパク質を細胞内へ直接、効率的に且つ、毒性を示すことなく導入出来ることが、最近の研究により報告されている。そこで、本研究では、優れたタンパク透過ドメインの一つである11個の連続したアルギニン、即ち、11R に、緑色蛍光色素タンパク質 (EGFP; enhanced green fluorescence protein) を融合させて、脳血管に対する導入効率を検討した。

まず、ex vivo における11R-EGFP の導入を検討するため、ラット脳血管を11R-EGFP 溶液に静置した。2時間後、11R-EGFP は、脳血管壁全層へ著名に導入され、その発現は12時間以上持続した。また、11R-EGFP の脳血管に対する導入効率は、濃度依存性に増大することが判った。

次に、in vivo ラットにおいて11R-EGFP タンパク質導入の検討を行った。即ち、normal ラット及び SAH (subarachnoid hemorrhage) ラットの大槽内へ11R-EGFP を投与し、抗平滑筋抗体を用いた免疫染色、抗 EGFP 抗体を用いたウェスタンブロッティング、及び部位別 (脳底動脈壁外膜・中膜・内膜) 蛍光強度の比較測定を行った。11R-EGFP は、脳血管壁全層、特に脳底動脈壁中膜 (平滑筋層) へ著明な導入を認め、脳血管壁へ選択的に導入されることが判った。なお、脳血管における11R-EGFP の蛍光は、12時間程度持続した。

これらの実験結果より、11R を用いたタンパク質セラピー法は、脳血管攣縮を含めた急性期の脳血管障害に適した治療法であることが示された。

Celsior preserved cardiac mechanoenergetics better than popular solutions in canine hearts

心臓血管外科学

大島 祐

心臓移植でドナー心の保護に用いる心筋保護液は多様で

心筋保護効果に議論の余地がある。一般的保護液の保護効果を心臓力学・エネルギー学的に検討した。セントトーマス病院第二液 (STH), ウィスコンシン大学液 (UWS), Celsior のいずれかで保存後, イヌ交叉灌流摘出心臓標本を用いて収縮性 (Emax), 酸素消費量-全機械的エネルギー関係 (VO₂-PVA 関係), Emax の酸素コストを虚血のない正常心と比較した。

Emax は STH 群, UWS 群で有意に低下, Celsior 群では正常心と差はなし。VO₂-PVA 関係の直線の傾き, 切片はすべて差はなし。Emax の酸素コストは STH 群, UWS 群で増大し Celsior 群では正常心と差はなし。現実的心臓移植の急性期モデルにおいて三つの保護液で VO₂-PVA 関係はよく保持された。STH, UWS での保護後ではより酸素を浪費する特徴を示したが, Celsior では正常心と差がなかった。心臓力学・エネルギー学的に Celsior の優れた保護効果が示された。

新見賞

Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody ameliorates brain infarction induced by transient ischemia in rats

薬理学

劉 克約

脳梗塞の急性期治療として, 組換え体 t-PA やラジカススカベンジャーのエダラボンが臨床応用されているが, 有効治療時間帯の制限や脳内出血あるいは種々の副作用等の問題があり, 真に有効な治療法開発が望まれて久しい。

HMGB1 は, クロマチン結合核内タンパクとして見出された因子であるが, ネクロシスを起こした細胞からは細胞外への放出がおこる。細胞外では, HMGB1 が起炎性のサイトカインとして機能するので, 虚血後の炎症反応を更に増幅し, 細胞の壊死を進行させる可能性がある。我々の研究は, ラットの中大脳動脈 2 時間虚血再循環モデルを用いて, 再循環直後と 6 時間後に単クローン抗 HMGB1 抗体を 200 μg, 2 回静脈内投与によって, 虚血脳障害を著明に改善することを示したものである。

実験結果では, 抗 HMGB1 抗体投与により梗塞巣の体積は 90% 抑制され, 神経麻痺症状も劇的に改善した。抗 HMGB1 抗体投与は, 虚血による血液脳関門の透過性の増加, ミクログリアの活性化, TNF-α と iNOS の発現誘導, さらに MMP-9 の活性発現を抑制した。一方, HMGB1 を脳室内投与すると, 脳梗塞の病態を増悪することが示された。免疫組織化学的検討から, 虚血コアを含む領域の細胞核内 HMGB1 の免疫反応が明らかに減少していることがわかり, HMGB1 が細胞外に放出されたことが示唆された。

これらの結果は, HMGB1 が虚血領域での複数の障害性応答に関与し, 脳梗塞の進行において重要な役割を演じることを物語る。

本研究は, 脳梗塞病態形成において極めて重要な働きをする標的分子を見出したことを意味しており, 抗 HMGB1 抗体自身が非常に優れた抗体医薬となり得る可能性を強く示唆している。

Adult neural stem and progenitor cells modified to secrete GDNF can protect, migrate and integrate after intracerebral transplantation in rats with transient forebrain ischemia

神経病態外科学

亀田 雅博

神経幹細胞は, 自己複製能, 多分化能をもち脳室下帯や海馬の歯状回に存在するとされている。すでに in vivo では, 脳虚血, 脊髄損傷, パーキンソン病などの神経疾患に神経幹・前駆細胞 (neural stem and progenitor cells: NSPC) の移植が行われ, 治療効果が報告されている。また, 成体由来神経幹・前駆細胞 (adult NSPC) は, 自己移植が可能のため, 再生医療における重要性が指摘されている。一方で GDNF は, dopaminergic neuron や虚血脳への神経保護効果が報告されている。今回我々は, 将来的な自己移植の実現を目指し, その前段階として GDNF の遺伝子を adult NSPC に導入し, これを MCAO モデルラットに脳内移植し, 虚血脳への保護効果を検討した。

adult NSPC は, 成体ラットの側脳室脳室下帯より採取, EGF 存在下に継代を繰り返し, 移植に必要な数まで培養し, アデノウイルスを使い GDNF の遺伝子を導入した。そして脳虚血作成後に GDNF 導入 adult NSPC (NSPC-GDNF) の移植を行った。結果, コントロール群と比べ NSPC-GDNF 群では, 梗塞巣は有意に小さく, 行動学的にも有意に良好であった。組織学的には, NSPC-GDNF 群では, 遊走した細胞が有意に多く, 分化の点では PSA-NCAM 陽性細胞の割合が有意に高かった。また, ischemic boundary zone では, マイクログリアの活性化と宿主の細胞死が有意に抑制されていた。さらに移植の tract が含まれる部分では, より多量の GDNF 蛋白が分泌されていた。

上述の結果を認めた理由については, 移植された NSPC-GDNF が梗塞巣へ向けて効率よく遊走し, ischemic boundary zone にて GDNF を持続的に供給する。結果として, マイクログリアの活性化が抑制され, また宿主の細胞死も抑制され, それが最終的に梗塞巣の減少をもたらしたと考えられる。

山田 賞

Des-gamma-carboxyl prothrombin-promoted vascular endothelial cell proliferation and migration

消化器・肝臓・感染症内科学 藤川 達也

異常プロトロンビン (DCP) 陽性の肝細胞癌は、予後不良であることが知られているが、その分子生物学的機構については、これまで知られていなかった。当該研究者らは既に、DCP が autocrine 機構により肝細胞癌の細胞増殖を刺激することで、腫瘍の進展に寄与することを報告している。一方、肝細胞癌は、極めて強い血管新生を引き起こす特徴を持っているが、本研究では、DCP の paracrine 機構による血管新生亢進作用に関して検討を行った。

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた検討において DCP は、HUVEC の細胞増殖能及び細胞移動能を濃度依存的に亢進させた。また、HUVEC の細胞増殖能、細胞移動能亢進を司るシグナル伝達経路は、血管内皮増殖因子受容体 VEGFR2 の自己リン酸化に引き続き誘導される PLC γ -MAPK 系であった。DCP 生産性肝細胞癌では、DCP を介する autocrine 機構に加えて paracrine 機構による血管新生亢進作用が肝細胞癌進展に寄与している可能性が高いことが示唆された。

Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic prostate cancer model

泌尿器病態学 枝村 康平

【緒言】REIC/Dkk-3 遺伝子は、Wnt 受容体を介して Wnt

シグナル経路を阻害する事が知られている Dickkopf (Dkk) 遺伝子ファミリーの一員で、アポトーシスの誘導や浸潤抑制において役割を担っている事が報告されている。今回我々は、REIC 遺伝子発現アデノウイルスベクター (Ad-REIC) を用いて、マウス前立腺癌同所移植モデルにおける腫瘍抑制効果、転移抑制効果について検討した。

【対象および方法】マウス前立腺癌同所移植モデルにおいて Ad-REIC を腫瘍内に注入し、アポトーシス誘導、腫瘍抑制効果、リンパ節転移抑制効果および治療後の生存率について解析した。また、転移抑制効果のメカニズムを探るため、in vitro においてインベージョンアッセイ、ザイモグラフィを行った。

【結果】Ad-REIC 群では、有意な腫瘍内アポトーシス細胞の増加と腫瘍サイズの抑制、リンパ節転移の抑制を認めた。また、著明な生存率の向上も確認された。インベージョンアッセイにて Ad-REIC による癌細胞の浸潤能、移動能抑制を認め、ザイモグラフィでは、マトリックスメタロプロテアーゼ-2 (MMP-2) のシグナル低下が認められた。

【考察および結論】マウス前立腺癌細胞の同所移植モデルにおいて、単回の Ad-REIC 腫瘍内投与による遺伝子導入で、腫瘍増殖、リンパ節転移の抑制および生存率の向上が可能であった。その作用メカニズムとして、REIC タンパク質発現によるアポトーシス誘導および MMP-2 活性抑制作用が重要と考えられた。前立腺癌に対し、Ad-REIC を用いた局所遺伝子治療が有用である可能性が示唆された。

就任教授講演

法医学の三位一体

法医学 宮石 智

法医学は、実務、教育、研究の三位一体で成り立つ応用医学といえる。大学において、教育と研究が不可分であることは学問分野を問わず語られるところであるが、法医学においては、実務と教育、および実務と研究もまた不可分である。法医学における実務には、年間240体を超える解剖鑑定 (平成20年推算) を中心に、生体鑑定、親子鑑定、物件鑑定、書類鑑定などがあるが、新規な内容を含む鑑定は、それを解決するための新たな研究の源泉となる。一方、研究成果は、実際の鑑定手段として実務応用される。教育に対しては、実務は重要な教材を提供する。解剖や死体検案の記録写真は教科書より遙かに雄弁であり、解剖立会や死体検案同行は臨床実習に相当するものとして本来不可欠で

ある。一方、県下で年間2,300体程度発生している異状死体 (平成20年推算) は、殆どが一線の臨床医によって検案されているので、教育の成果は、質の高い検案という形で実務に貢献する。講演では、実際例を呈示しながら、法医学の三位一体について具体的に述べる。

医療制度改革と大学の役割

疫学・衛生学 土居 弘幸

平成9年に、薬事法「医薬品の臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice : GCP)」に関する省令が改正された結果、これまでの多くの治験を行ってきた病院の治験手順の不備が明らかとなり、日本の企業が国内よりも海外で治験を先行させるケースが増え、治験の空洞化が始まった。こうした状況を踏まえ、我々は、平成14年度より静岡県

事業として、病院における質の高い治験を推進することにより、“病院の医療の質を向上させること”を目的として、静岡県内の急性期病院を中心とする治験ネットワークを立ち上げた。現在では、県の公益法人であるファルマバレーセンター（PVC）が支援機関となり、28病院が参加する静岡県治験ネットワークを形成している。我々は、「治験」を静岡県の医療政策として位置づけ、下記のように定義づけた。「治験とは、自分の患者さんにとって何が最善の治療法か、それを科学的に評価し、治験を行うことの妥当性を検証し、さらに、患者さんの価値観や期待を吟味し、臨床的判断を下し、自分自身の専門技能をもってインフォームドコンセントにより患者さんと共に展開する“医療”」。しかしながら、こうした考え方を基本とした治験実施機関は僅かである。

一方、医療制度改革が進む中、医師不足などによる医療崩壊が顕在化し、特に地域医療の維持がこれまで以上に深刻となっている。しかしながら、地域医療・地域ケアの先進地域における取り組みをみると、多職種協働による患者中心の医療が実践され、単なる症状の改善や退院をゴールとする医療を行ってきた医療従事者には、パラダイムシフトとなるようなインパクトを与えている。患者本人およびご家族の満足度を高めるだけでなく、医療従事者にとっても満足度・やりがいを高めるものであることが報告されている。このような取り組みを担う医療人育成こそ、大学に課せられた使命ではあるまいか。

現代の医療政策を考える

医療政策・管理学

浜田 淳

2008年初夏というこの時点で医療政策を論じる場合、三つの点に留意すべきだと考える。

第一は、この4月に診療報酬の6年ぶりの本体部分プラス改定はあったものの、医療崩壊寸前といわれる医療の危機的な状況は変わっていないということである。

第二には、今年度から施行された後期高齢者医療制度が当の高齢者をはじめとする国民からの鋭い反発を受け、部分的な見直しを余儀なくされているということである。

第三は、医療をはじめとする社会保障の給付と負担をどう考えるかということが、ようやく国政における最大のテーマとなってきたということである。特に注目されるのは、与党内部において、「社会保障は引き続き効率化すべきだ」という「小福祉・小負担」の主張と、「効率化路線を見直し、社会保障の財源確保のために消費税増税を打ち出すべ

きだ」という「中福祉・中負担」の主張との対立が鮮明になってきたことである。

この講演では、以上のような医療を取り巻く状況を見据えながら、今後医療サービスの分野の財源を確保し、現下の危機的状況を打開していくためには、われわれにはどのような戦略が必要なのか、ということを示唆し、諸先生方のご批判を仰いでみたい。

肝細胞癌の内科的治療

消化器・肝臓内科学

山本和秀

肝細胞癌は我が国の癌死亡原因として男性3位、女性4位と高頻度であり、癌死亡を抑制する点から重要な疾患の一つである。肝細胞癌の原因として、肝炎ウイルスが関与するものが約90%を占め、そのうちC型肝炎ウイルス（HCV）によるものが約75%、B型肝炎ウイルス（HBV）によるものが約15%である。

肝細胞癌に対する治療法の選択に関して、肝障害度、腫瘍個数、腫瘍径などを参考に、治療アルゴリズムが提唱されている。内科的治療として、肝障害度A/B、腫瘍個数3個以内、腫瘍径3cmの場合は、局所療法（主にラジオ波焼灼療法、RFA）が選択される。RFAは以前のエタノール注入療法に比べ局所制御能が良好であり、当科におけるRFAの治療成績では5年生存率が約70%で手術療法とほぼ同等の生存率が得られている。局所の再発率は5年で約10%である。

個数が多い場合や腫瘍径が大きい場合は、肝動脈塞栓術（TACE）が選択される。TACEでは腫瘍の残存があり、一定期間での繰り返し治療が必要である。しかし、門脈腫瘍栓や動静脈シャントを伴った例ではTACEは禁忌である。進行癌ではリザーバーからの抗癌剤の持続動注や全身投与が選択される。5-FUとシスプラチンまたは5-FUとインターフェロンの有効性が報告されている。肝予備能の低下した症例では肝移植が検討される。最近、分子標的薬の進行肝細胞癌に対する効果が報告され、その有効性が期待されている。

肝細胞癌治療において再発が最大の問題で、治療後3年までの累積再発率は60%に達する。再発には転移再発と多中心性発癌による再発がある。転移再発は初期治療で根治をめざす工夫が必要である。一方、多中心性発癌は背景にあるC型肝炎に対するコントロールが重要で、インターフェロンなどを含めた治療が考慮されている。

