

第75回研究所セミナー 抄録

日 時

2016年1月20日(水)

18:00~19:30

場 所

北野病院 5F きたのホール

研究発表

総合司会

研究所副所長 福井 基成

発 表

第1・第2研究部

第2研究部

～ 司会 有馬 靖佳（第2研究部部长） ～

演題

COPD 患者における睡眠時低換気と肺高血圧の関係

呼吸器センター内科 北島尚昌

第1研究部

～ 司会 山内 清明（第1研究部部长） ～

演題

Thymidylate synthase 抑制による核酸医療の開発

呼吸器センター外科 主任部長 黄 政龍

(演題) COPD 患者における睡眠時低換気と肺高血圧の関係

(演者) 呼吸器センター内科 北島尚昌

【背景】 COPD において、肺高血圧は急性増悪と生命予後に関連する。しかし、睡眠時低換気と肺高血圧との関連は十分には明らかでない。

【対象】 2014 年 1 月から 2015 年 12 月に当科に入院し、経皮的 CO₂ ガスモニターを行った患者 67 名から安定期 COPD 患者 20 名を抽出し、対象患者とした。

【方法】 睡眠時低換気は、PtcCO₂ が baseline から 3 mmHg 以上上昇し、10 分以上持続するものと定義し、睡眠時低換気あり群 (9 名) と睡眠時低換気なし群 (11 名) に分類した。2 群間において、呼吸機能、心機能、24 時間の SpO₂ が 88%未満となる時間の割合、肺動脈径/大動脈径 (PA/A) 比、推定収縮期肺動脈圧、覚醒時の PaCO₂、CAT (COPD **assessment** test) score、過去 1 年の増悪回数を比較検討した。

【結果】 呼吸機能 (%FEV1.0: 40.7±22.9, 26.4±6.0)、心機能 (LVEF: 57.3±10.9, 58.8±6.0)、SpO₂ が 88%未満となる時間の割合 (7.26±6.7, 7.21±13.9) は 2 群間で明らかな差は認めなかった。PA/A 比は睡眠時低換気あり群で有意に高値 (1.08±0.12, 0.81±0.13 p<0.001) であった。また、推定収縮期肺動脈圧も睡眠時低換気あり群で有意に高値 (55.0±17.8, 26.5±6.9 p<0.05) であった。一方、覚醒時の PaCO₂、CAT score、過去 1 年の増悪回数は 2 群間で差を認めなかった。

【考察】 COPD 患者における肺高血圧は、呼吸機能、心機能、酸素化と関連するとされる。しかし、睡眠時低換気の有無で両群に差は認めなかった。したがって、睡眠時低換気による夜間の CO₂ 変動の有無が肺動脈拡張と推定収縮期肺動脈圧の上昇に寄与していると考えられた。睡眠時低換気は CO₂ の変動をもたらす、さらに、pH が変動する。pH の変動は、肺動脈圧に寄与するとされる。肺高血圧は肺動脈拡張や推定収縮期肺動脈圧と関連するとの既報と併せて、COPD 患者においては睡眠時低換気が肺高血圧に関連している可能性が示唆された。

(演題) Thymidylate synthase 抑制による核酸医療の開発

(演者) 呼吸器センター外科 主任部長 黄 政龍

Thymidylate synthase (TS)は核酸合成に必須の酵素で、これまで我々は肺癌における TS 発現による個別化治療、TS 発現抑制による核酸医療（遺伝子治療）の開発に取り組んできた。(1)肺癌における TS 発現の臨床的意義：我々の肺癌における臨床的研究により、高 TS 発現腫瘍は低 TS 発現腫瘍と比べて、Ki67 増殖指数が高く、予後不良であり、肺癌における TS 発現は、腫瘍増殖の亢進と悪性度に関与することが判明した。更に切除肺癌症例について、TS 低発現腫瘍は 5-FU 系抗腫瘍剤の術後投与により予後の改善がみられた。(2)TS 発現に基づく肺癌の個別化化学療法：現在我々は十分なインフォームドコンセントの元、TS 低発現腫瘍に対して 5-FU 系抗腫瘍剤 S-1 または Pemetrexed(PEM)を含む化学療法レジメンを、術後補助化学療法または術後再発症例における個別化化学療法として行っている。(3)Ad-shTS の開発：高 TS 発現腫瘍に対する新治療戦略として、TS 発現抑制による核酸医療の研究も行ってきた。まず、TS 抑制 shRNA(short hairpin RNA)発現アデノウィルスベクターAd-shTS を作製した。5-FU 系抗腫瘍剤である高 TS 発現癌細胞株に対して、Ad-shTS+5-FU 系併用投与は、in vitro および in vivo の実験で、強力な抗腫瘍効果を示した。(4)Lp-shTS の開発：更に我々は TS 抑制による核酸医療の臨床実用を目指し、汎用性と安全性に優れているリポソーム製剤の作成に取り組んでいる。難治性疾患である悪性胸膜中皮腫に対して、PEM の増感作用を目的として、化学合成 TS-shRNA を含んだリポソームによる DDS 製剤(Lp-shTS)を作製した。in vitro 実験で、Lp-shTS +PEM 併用投与は、悪性胸膜中皮腫細胞にそれらの単独投与よりも強力な抗腫瘍効果を示した。更に、蛍光標識悪性胸膜中皮腫細胞 MSTO-211H Luc をヌードマウスに胸腔内注入し、悪性胸膜中皮腫モデルを作製した。悪性胸膜中皮腫モデルによる in vivo 実験では、Lp-shTS 胸腔内投与と PEM 投与を行い、IVIS で抗腫瘍効果を測定した結果、Lp-shTS 単独と PEM 単独それぞれで抗腫瘍効果がみられたが、Lp-shTS +PEM 併用投与では抗腫瘍効果に更に相乗効果がみられた。

<< メモ >>

今後の研究所セミナー予定

3月16日(水) 第76回研究所セミナー

第3研究部 (代謝、消化栄養、体液平衡障害研究部)

第4研究部 (免疫、アレルギー、感染、病理研究部)

5月18日(水) 第77回研究所セミナー

第5研究部 (精神・神経・感覚・運動器障害研究部)

第6研究部 (発生・再生・発達障害研究部)

主催 (財) 田附興風会医学研究所北野病院研究所運営委員会