

第 64 回研究所セミナー 抄 録

日 時

2013 年 11 月 26 日 (火)

17 : 45 ~ 19 : 30

場 所

北野病院 5 F 第一会議室

研究発表

総合司会

研究所副所長 武曾惠理

発 表

第 3 ・ 第 4 研究部

第3研究部

～ 座長 越山裕行 ～

演題 I

インクレチンの高濃度・長期暴露が膵島および膵外分泌腺に及ぼす
影響の検討

浜本芳之

演題 II

糸球体腎炎とメサンギウム細胞形変転換

鳥越和雄

第4研究部

～ 座長 八木田正人～

演題 III

7年間の当院手術材料における胆嚢良性腫瘍の検討

弓場吉哲

演題 IV

生物製剤治療における末梢神経障害 (Biological Agent-associated

Peripheral Neuropathy, BAPN)

八木田正人

演題 I

インクレチンの高濃度・長期暴露が膵島および膵外分泌腺に及ぼす影響の検討」 浜本芳之

インクレチン薬は登場以来、従来の糖尿病治療を大きく変えた。インクレチン・エンハンサーである DPP-4 阻害薬と、GLP-1 受容体作動薬は、末梢血中の GLP-1 濃度をそれぞれ生理的濃度の約 2-3 倍と 10 倍程度に増加する。インクレチンを不活化する DPP-4 は腸管のインクレチン分泌細胞の近傍にも多数発現しており、インクレチンは分泌されたのち直ちに分解される機構が備わっている。一方、特に GLP-1 受容体作動薬は全身の臓器を薬物学的濃度の GLP-1 で長期間にわたって暴露することになるが、臨床応用が開始されて日が浅く長期的な効果や、長期間の暴露による安全性、全身臓器への影響は未だ不明である。我々は実験動物を用いて、高濃度のインクレチン暴露による膵β細胞をはじめとした全身臓器に対する影響について検討を行っている。

インスリン遺伝子変異を原因とする小胞体ストレスによる、自然発症糖尿病モデルマウスである Akita マウスに GLP-1 受容体作動薬である exendin-4 を投与すると、PBS を投与した対照群、尿中に糖を排泄することによってインスリン非依存的に血糖降下作用を発揮するフロリジンにより同程度に血糖コントロールした群と比較しても、明らかに膵島面積や膵島数、インスリン含量は維持された。この作用は主に小胞体ストレスの軽減によるアポトーシスの抑制を介していた。一方で、exendin-4 の投与は膵管からの膵島の発生(budding)や、膵β細胞の自己増殖を活性化しているといった報告や、外分泌細胞においても増殖刺激となったり、膵管の上皮化生刺激となるという報告もある。そこで、正常血糖 BL6 マウスを用いて、ヒトの臨床的常用量(0.9mg)のおよそ 10 倍(0.1mg/kg)、および 100 倍(1mg/kg)の liraglutide(GLP-1 受容体作動薬)を投与し 4 週間にわたって血糖や体重、腹腔脂肪、膵β細胞や外分泌腺に対する影響を検討したところ、血糖は投与 1 週以内は 1mg/kg 投与群でやや血糖が低下傾向であったものの、以後 3 群ともに差は見られず体重にも差がなかった。一方、投与 4 週後の腹腔内脂肪量は、濃度依存性に有意に減少が見られた。また、膵島は Liraglutide 投与群で肥大が見られ、1mg/kg 投与群で一部の膵管細胞に過形成が見られたが、明らかな癌化などの所見は得られていない。今後さらに長期間、高濃度の liraglutide 暴露の影響を検討予定である。

演題 II

糸球体腎炎とメサンギウム細胞形質転換

鳥越和雄

慢性腎臓病（CKD）の進展過程において、各種腎疾患はその病因を問わず糸球体硬化ならびに間質線維化という共通のプロセスをとることが特徴である。その線維化病変に先行して myofibroblast の出現が知られているがその分子機構の解明は十分になされていない。今回、我々は myofibroblast の代表的分子マーカーである α SMA に注目し糸球体におけるその発現制御機構を検討した。最近、Kumar らは平滑筋細胞における α SMA の制御においてそのプロモーター内の 2 つの E-box の重要性およびそこに結合する E12 を含む class 1 bHLH の重要性を報告した。そこで我々はメサンギウム細胞において E12 と結合し SMA の発現を制御する蛋白を同定するため yeast-two-hybrid を行った。結果、新規 E12 結合分子として Protein inhibitor of activated STAT (PIAS) family の一つ、PIASy を同定した。

まず、免疫沈降法を用いて PIASy と E12 の結合を再確認した。マウスメサンギウム細胞においても平滑筋細胞での報告と同様に E12 の強発現にて SMA の発現増強が用量依存的に認められた。さらに PIASy を共発現させるとレポーターアッセイにてこの SMA の増強が用量依的に抑制された。この抑制は PIASy の RING domain mutant (PIASy^{CA}) では十分に認められず、SUMO 化の関与が疑われた。そこで in vivo sumoylation assay を行い E12 が SUMO 化され、PIASy がこの E3-ligase 活性を持つことが明らかとなった。PIASy knockdown にて SMA の増強認めたが、さらに E12 も knockdown すると SMA の増強を認めなかった。すなわち、PIASy は E12 を介して SMA の発現を抑制的に制御すること、さらにその一部に E12 の SUMO 化が関与していることが示唆された。次に上流因子の探索を行った。結果、形質変化を引き起こす TGF- β 刺激により α SMA と共に PIASy、E12 とともに時間・容量依的に増加した。また、Thy1 腎炎では糸球体の α SMA 発現に相関して PIASy だけでなく E12、TGF- β も経時的に変化した。

【結論】 PIASy はメサンギウム細胞の形質変化と共に誘導され、E12 と共役しその変化を抑制的に制御することが示唆された。PLoS One. 2012;7(7):e41186

演題Ⅲ

7年間の当院手術材料における胆嚢良性腫瘍の検討

弓場吉哲

背景、対象、方法

胆嚢の上皮性腫瘍はほとんどが腺癌で、良性の上皮性腫瘍(腺腫)はまれとされている。**Adenoma with (squamoid) spindle cell metaplasia** は胆嚢の腺腫のうち、紡錘形の細胞の増殖を伴うもので、まとまった報告は少ない。当院で2006年8月1日から2013年7月31日の7年間に当院で手術された胆嚢1457例中迅速28例を除く1429例を対象とした。腺腫7例と胆嚢癌20例のうち粘膜に限局していると記載されている5例とともに、今回はこれら12例について組織学的に再検討し、胆嚢の腺腫についての頻度や組織像について検討した。

結果

腺腫7例のうち、2例が **adenoma with spindle cell metaplasia** と考えられた。残り5例は **tubular adenoma** の範疇であった。また、腺癌としていた中にも3例で、腺上皮の密な増殖とともに、紡錘形細胞の増殖が見られ、再検討した結果、**adenocarcinoma** とするよりも、**adenoma with spindle cell metaplasia** とすべきと考えた。

Adenoma with spindle cell metaplasia 5例のうち、2例が40代、3例が50代で性別は4例が男性、1例が女性であった。**Tubular adenoma** 5例は30代から70代が各1例ずつで、4例が女性、1例が男性であった。

主に紡錘形細胞について酵素抗体法で検討したところ、**p63** や **p40** など近年頻用される扁平上皮の **marker** はわずかしか染まらず、**CD10** が3例中2例で陽性、**beta-catenin** の核陽性が3例中3例陽性であった。

考察

当院7年間の胆嚢手術例1429例で腺腫は10例で(0.67%)、うち5例が **adenoma with spindle cell metaplasia** に相当したが、いずれも既報よりもやや少なかった。症例数が少なく、確定的ではないが、男性に多い傾向を認めた。紡錘形細胞は扁平上皮化生とされていたが、近年使用されている扁平上皮 **marker** が陰性の症例もあり、**adenoma with spindle cell metaplasia** の名称の方が適切と考えられた。**CD10** 陽性や核の **beta-catenin** 陽性所見が特徴的所見の可能性が示唆された。

演題IV

生物製剤治療における末梢神経障害 (Biological Agent-associated Peripheral Neuropathy, BAPN)

八木田正人、籀智 さおり

目的：生物製剤治療における末梢神経障害 (biological agent-associated peripheral neuropathy、BAPN) はまれであるが重大な副作用の一つである。今回、我々は自験例 2 例を含めて国内外の BAPN に関する報告例を詳細に検討した。

結果：当科では生物製剤を投与した 261 例の RA 患者のうちインフリキシマブおよびエタネルセプトを使用した 2 例に末梢神経障害が発症した (腓骨神経麻痺 1 例 CIDP 1 例)。これまで RA、乾癬、強直性脊椎炎患者における BAPN の海外での報告は計 60 例であり、うち脱髄疾患が 47 名、軸索障害が 8 例であった。神経症状の発症は抗 TNF 製剤使用に限られていた。神経障害発生までの生物製剤使用期間は様々であったが、約半数が 6 ヶ月以内であった。わが国では我々の 2 症例を含めて 9 例の報告があった。治療に関しては約 4 分の 3 の例で免疫抑制療法が施行されていた。免疫抑制療法に対する反応はさまざまであり、完全寛解は約 30% であった。驚いたことに、BAPN 発症後も生物製剤を継続した例が 3 例あった。

結論：我が国での BAPN の頻度は不明であり、市販後調査および症例報告等を通じて症例を集積する必要がある。治療に関しては、抗 TNF 製剤の中止、再開、免疫抑制療法の必要性 (ステロイド、IVIg 治療等) に関して、一定の治療ガイドラインがないのが現状であり、予後改善のために今後検討する必要がある。

