

第60回北関東医学会総会

プログラム・抄録

第一日 平成25年9月26日（木） 午後1時00より

群馬大学医学部刀城会館

日本医師会生涯教育講座 4.5単位

カリキュラムコード：1. 専門職としての使命感 2. 継続的な学習と臨床能力の保持 3. 公平・公正な医療
4. 医療倫理 5. 医師－患者関係とコミュニケーション 6. 心理社会的アプローチ
7. 医療制度と法律 8. 医療の質と安全 9. 医療情報

第二日 平成25年9月27日（金） 午前8時50より

群馬大学医学部刀城会館

日本医師会生涯教育講座 5単位

カリキュラムコード：1. 専門職としての使命感 2. 継続的な学習と臨床能力の保持 3. 公平・公正な医療
4. 医療倫理 5. 医師－患者関係とコミュニケーション 6. 心理社会的アプローチ
7. 医療制度と法律 8. 医療の質と安全 9. 医療情報 10. チーム医療

〈特別講演〉日本内科学会認定総合内科専門医認定更新2単位

〈特別講演・推薦講演・ワークショップ〉日本医師会生涯教育講座指定公開講座

〈特別講演・ワークショップ〉群馬大学大学院医学系研究科指定大学院講義

〈特別講演・ワークショップ〉群馬大学大学院保健学研究科指定大学院講義

北 関 東 医 学 会

第60回北関東医学会総会プログラム

第一日 平成25年9月26日(木) 群馬大学医学部刀城会館

開 会 午後1時00分

ポスター展示 11:30~17:40

一般演題 A (ポスター発表)

セッション 1

13:05~13:35

座 長 柴 崎 貢 志 (群馬大院・医・分子細胞生物学)

1. 神経系細胞のトリプトファンに対する耐容量は分化に伴って変化する

杉 田 佳 祐, 作 田 隆 義, 倉 知 正

柴 崎 貢 志, 石 崎 泰 樹 (群馬大院・医・分子細胞生物学)

2. 周産期水酸化 PCB 曝露が成熟後マウスの運動協調機能へ及ぼす影響

藪 島 旭, 下 川 哲 昭, 高 鶴 裕 介

天 野 出 月, レスマナロニー, 鯉 淵 典 之

(群馬大院・医・応用生理学)

3. 細胞質型チロシンホスファターゼ Shp 2 の成熟脳における機能解析

草 苺 伸 也,¹ 橋 本 美 穂,² 柴 崎 貢 志³

吾 郷 由希夫,⁴ 松 田 敏 夫,⁴ Benjamin G. Neel⁵

小 谷 武 徳,⁶ 村 田 陽 二,⁶ 的 崎 尚^{1,6}

大 西 浩 史²

(1 群馬大・生調研・バイオシグナル分野)

(2 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(3 群馬大院・医・分子細胞生物学)

(4 大阪大学大学院薬学研究科薬物治療学分野)

(5 オンタリオがん研究所)

(6 神戸大学大学院医学研究科シグナル統合学分野)

4. 神経幹細胞分化に伴う遺伝子座核内配置の転写依存的変動解析

伊 藤 謙 治, 魚 崎 祐 一, 野 口 東 美

荒 川 浩 一, 滝 沢 琢 己 (群馬大院・医・小児科学)

5. ニューロン成熟過程における LaminB1発現変動のクロマチン核内配置への影響

野 口 東 美, 伊 藤 謙 治, 魚 崎 祐 一

荒 川 浩 一, 滝 沢 琢 己 (群馬大院・医・小児科学)

6. 成熟ニューロンにおける複製依存性ヒストンの発現解析

魚 崎 祐 一, 伊 藤 謙 治, 野 口 東 美

荒 川 浩 一, 滝 沢 琢 己 (群馬大院・医・小児科学)

セッション 2

13:40~14:15

座 長 伊 藤 一 人 (群馬大院・医・泌尿器科学)

7. 幼弱期ストレスにより生じるグルタミン酸受容体発現量の変化

戸 谷 秀太郎, 高 鶴 裕 介, 天 野 出 月

鯉 淵 典 之 (群馬大院・医・応用生理学)

8. Health Effects of Aruk Rice in Diabetic Model Mice

Dian Kartika Sari,^{1,2} Novian Febiyanto,^{1,2} Irma Melyani Puspitasari¹

Ardini S. Raksanagara,² Dewi M.D. Herawati,² Deni K. Sunjaya²

Chiho Yamazaki,¹ Satomi Kameo¹ and Hiroshi Koyama¹

(1 Department of Public Health, Gunma University Graduate School of Medicine)

(2 Universitas Padjadjaran, Faculty of Medicine, Indonesia)

9. Selenium Enrichment in Mung Bean Sprouts

Rusiati,^{1,2} Deni K. Sunjaya,² Irvan Afriandi²

Dewi M.D. Herawati,² Chiho Yamazaki,¹ Satomi Kameo¹

and Hiroshi Koyama¹

(1 Department of Public Health, Gunma University Graduate School of Medicine)

(2 Universitas Padjadjaran, Faculty of Medicine, Indonesia)

10. 関節リウマチ患者における骨質の検討

米 本 由木夫, 岡 邨 興 一, 金 子 哲 也

大 倉 千 幸, 小 林 勉, 高 岸 憲 二

(群馬大院・医・整形外科)

11. TCPC 術後不整脈に対するカテーテルアブレーションの経験

池 田 健太郎,^{1,2} 豊 原 啓 子,¹ 泉 岳¹

竹 内 大 二,¹ 庄 田 守 男,³ 中 西 敏 雄¹

(1 東京女子医科大学循環器小児科)

(2 群馬大院・医・小児科学)

(3 東京女子医科大学循環器内科)

12. 本邦小児におけるインパルスオシロメトリー法を用いた呼吸抵抗の基準値

萩 原 里 実,¹ 望 月 博 之,² 村 松 礼 子¹

小 山 晴 美,¹ 小 林 徹,³ 坂 本 なほ子⁴

滝 沢 琢 己,¹ 荒 川 浩 一¹

(1 群馬大院・医・小児科学)

(2 東海大学医学部小児科学)

(3 Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children)

(4 国立成育医療研究センター 成育疫学研究室)

13. 尿中 LTE₄ と呼気 NO による小児気管支喘息の炎症状態の評価

ソロンゴ オロソー, 滝 沢 琢 己, 荒 川 浩 一

(群馬大院・医・小児科学)

セッション 3

14:20~14:40

座 長 富 田 治 芳 (群馬大院・医・細菌学)

14. 環境感知応答システムに依存した腸管出血性大腸菌 O157 のホスホマイシン抵抗性と

炭素源獲得のトレードオフ

倉 林 久美子,¹ 平 川 裕 子,³ 谷 本 弘 一³

富 田 治 芳,^{2,3} 平 川 秀 忠¹

(1 群馬大・先端科学者育成ユニット)

(2 群馬大院・医・細菌学)

(3 群馬大院・附属・薬剤耐性菌実験施設)

15. SIRP α による脾臓 T 細胞の恒常性の調節

橋 本 美 穂,¹ 齊 藤 泰 之,² 金 子 哲 也²

大 西 浩 史,¹ 草 苅 伸 也,¹ 小 谷 武 徳³

村 田 陽 二,³ 岡 澤 秀 樹,³ 的 崎 尚³

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大・生調研・バイオシグナル分野)

(3 神戸大学大学院医学研究科シグナル統合学分野)

16. 南米型トリパノソーマ感染細胞におけるオートファゴソーム形成と関連タンパク質の解析

高 橋 千由紀,¹ 畑 生 俊 光,² 嶋 田 淳 子¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 岡山大学大学院環境生命科学研究科)

17. ネズミマラリア感染臓器におけるスカベンジャー受容体の発現解析

宮 下 大 地,¹ 畑 生 俊 光,² 嶋 田 淳 子¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 岡山大学大学院環境生命科学研究科)

一般演題 B (ポスター発表)

セッション 4

13:05~13:25

座 長 小 山 徹 也 (群馬大院・医・病理診断学)

18. 乳癌、とくに TNBC における Aquaporin の発現

半 田 正,¹ 古 谷 未 央,² 井 出 宗 則¹

瀬 川 篤 記,¹ 佐 野 孝 昭,¹ 堀 口 淳³

福 田 利 夫,⁴ 小 山 徹 也^{1,2}

(1 群馬大院・医・病理診断学)

(2 群馬大医・附属病院・病理部)

(3 群馬大院・医・臓器病態外科学)

(4 群馬大院・保・生体情報検査科学)

19. 胎盤での Cathepsin 遺伝子発現制御における IRE1 α および XBP1 の役割

岩 脇 隆 夫,^{1,2} 及 川 大 輔¹

(1 群馬大・先端科学者育成ユニット)

(2 理化学研究所 基幹研究所)

20. 強皮症の皮膚線維化におけるノルエピネフリンの役割

上 原 顕 仁, 山 田 和 哉, 内 山 明 彦

荻 野 幸 子, 横 山 洋 子, 竹 内 裕 子

石 川 治, 茂 木 精一郎 (群馬大院・医・皮膚科学)

21. 創傷治癒における MFG-E8 による血管新生の制御

内 山 明 彦, 山 田 和 哉, 上 原 顕 仁

荻 野 幸 子, 竹 内 裕 子, Mark C. Udey

石 川 治, 茂 木 精一郎 (群馬大院・医・皮膚科学)

セッション 5

13:30~13:50

座 長 高 橋 昭 久 (群馬大・先端科学者育成ユニット)

22. 間葉系幹細胞による悪性黒色腫の腫瘍血管新生の制御

山 田 和 哉, 内 山 明 彦, 上 原 顕 仁

荻 野 幸 子, 横 山 洋 子, 竹 内 裕 子

石 川 治, 茂 木 精一郎 (群馬大院・医・皮膚科学)

23. 急性骨髄性白血病における microRNA29 family とその前駆体 primary microRNA29 および McI-1 の発現

金 子 文 香,¹ 半 田 寛,² 増 田 裕 太¹

須 田 いつみ,¹ 岩 崎 篤 史,¹ 大 宮 千 春¹

神谷 明,¹ 新田 恭浩,¹ 齋藤 貴之¹
村上 博和¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大医・附属病院・血液内科)

24. 急性骨髄性白血病における Common Fragile Site 遺伝子, WW domain-containing oxidoreductase (WWOX) と, RAS association domain family protein A (RASSF1A) のメチル化

須田 いつみ,¹ 半田 寛,² 金子 文香¹

増田 裕太,¹ 岩崎 篤史,¹ 大宮 千春¹

神谷 明,¹ 新田 恭浩,¹ 齋藤 貴之¹

村上 博和¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大医・附属病院・血液内科)

25. 多発性骨髄腫における8p11領域遺伝子 FGFR1, WHSC1L1 発現の検討

増田 裕太,¹ 半田 寛,² 金子 文香¹

須田 いつみ,¹ 新田 恭浩,¹ 岩崎 篤史¹

大宮 千春,¹ 神谷 明,¹ 齋藤 貴之¹

村上 博和¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大医・附属病院・血液内科)

セッション 6

13:55~14:20

座長 小山 洋 (群馬大院・医・公衆衛生学)

26. The Relationship between Health Insurance Schemes and Quality of Life in Bandung city, Indonesia

Dea Winiarti,^{1,2} Nora Sukma Dewi,^{1,2} Chiho Yamazaki¹

Satomi Kameo,¹ Dewi M.D. Herawati,² Nanan Sekarwana,²

Deni K. Sunjaya² and Hiroshi Koyama¹

(1 Department of Public Health, Gunma University Graduate School of Medicine)

(2 Universitas Padjadjaran, Faculty of Medicine, Indonesia)

27. Do Community Empowerment Activities Affect Quality of Life of People in Bangka and East Belitung Districts, Indonesia?

Nora Sukma Dewi,^{1,2} Dea Winiarti,^{1,2} Chiho Yamazaki¹

Satomi Kameo,¹ Henni Djuhaeni,² Avip Syaefullah²

Deni K. Sunjaya² and Hiroshi Koyama¹

(1 Department of Public Health, Gunma University Graduate School of Medicine)

(2 Universitas Padjadjaran, Faculty of Medicine, Indonesia)

28. Effects of Selenomethionine and Sodium Selenite Supplementation on the Risks of Type-2 Diabetes in Kuo Kondo Alel-Y (KKAY) Mice under Different Status of Selenium Level

Novian Febiyanto,^{1,2} Dian Kartika Sari,^{1,2} Irma Melyani Puspitasari^{1,2}

Deni K. Sunjaya,² Dewi M.D. Herawati,² Gaga Irawan Nugraha²

Chiho Yamazaki,¹ Satomi Kameo¹ and Hiroshi Koyama¹

(1 Department of Public Health, Gunma University Graduate School of Medicine)

(2 Universitas Padjadjaran, Faculty of Medicine, Indonesia)

29. 筋萎縮性側索硬化症療養者への事前意思確認書の導入状況と課題

塚 越 設 貴,¹ 古 田 夏 海,¹ 牛久保 美津子²

猪 熊 綾 子,³ 市 川 幸 恵,³ 富 田 千恵子³

渡 邊 充 子,⁴ 池 田 将 樹¹

- (1 群馬大医・附属病院・神経内科)
- (2 群馬大院・保・看護学)
- (3 群馬大医・附属病院・看護部)
- (4 群馬県神経難病医療ネットワーク)

30. 乳癌治療に伴う食欲不振, 味覚障害, リンパ浮腫などに漢方薬が著効を呈した1例

古川 和美, 大嶋 清宏, 中村 卓郎
萩原 周一, 大山 良雄, 青木 誠
村田 将人, 金子 稔, 田村 遵一
(群馬大医・附属病院・救命・総合医療センター)

セッション 7

14:25~14:45

座長 村上 徹 (群馬大院・医・機能形態学)

31. 群馬ナースヘルス研究コホートをを用いた女性特有疾患における SNPs 解析

富吉 賢作, 林 邦彦, 嶋田 淳子
(群馬大院・保・生体情報検査科学)

32. 多発性骨髄腫 (MM) 患者における IL-10, IL-17, IL-18 サイトカイン遺伝子多型解析

新田 恭浩,¹ 齋藤 貴之,¹ 岩崎 篤史¹
ノルジマー バトチメグ,¹ 増田 裕太,¹ 須田 いつみ¹
金子 文香,¹ 半田 寛,² 村上 博和¹
(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)
(2 群馬大医・附属病院・血液内科)

33. 多発性骨髄腫 (MM) 患者における塩基除去修復 (BER) 遺伝子多型解析

岩崎 篤史,¹ 齋藤 貴之,¹ 新田 恭浩¹
ノルジマー バトチメグ,¹ 増田 裕太,¹ 須田 いつみ¹
金子 文香,¹ 半田 寛,² 村上 博和¹
(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)
(2 群馬大医・附属病院・血液内科)

34. The association of polymorphism in DNA BER genes OGG1, XRCC1, APE1 and MUTYH with the risk/clinical characteristics of myelodysplastic syndromes (MDS) in Japanese patients

Batchimeg Norjmaa,¹ Takayuki Saitoh,¹ Atsushi Iwasaki¹
Yasuhiro Nitta,¹ Hiroshi Handa² and Hirokazu Murakami¹
(1 Department of Laboratory Sciences, Gunma University Graduate School of Health Sciences)
(2 Department of Hematology, Gunma University Hospital)

(休憩 5 分)

特別講演 I

14:50~15:30

座長 富田 治芳 (群馬大院・医・細菌学)

ヒトサイトメガロウイルスの宿主ストレス応答を利用した翻訳制御

磯村 寛樹 (群馬大院・医・分子予防医学)

(休憩 5 分)

同窓会推薦講演Ⅰ

15:35～16:15

座 長 飯 野 佑 一 (群馬大学名誉教授)

群馬大学における乳癌診療25年間の変遷

—外科治療, 薬物治療, 基礎および臨床研究—

堀 口 淳 (群馬大院・医・臓器病態外科学)

同窓会推薦講演Ⅱ

16:15～16:55

座 長 田 村 遵 一 (群馬大院・医・総合医療学)

総合医育成への期待と課題

大 山 良 雄 (群馬大院・医・総合医療学)

(休 憩 5 分)

特別講演Ⅱ

17:00～17:40

座 長 岡 島 史 和 (群馬大・生調研・シグナル伝達分野)

ユビキチン修飾による細胞機能制御と疾患

徳 永 文 稔 (群馬大・生調研・分子細胞制御分野)

第二日 平成25年9月27日(金) 群馬大学医学部刀城会館

ポスター展示 8:50～16:00

特別講演Ⅲ

8:50～9:30

座 長 三 井 真 一 (群馬大院・保・リハビリテーション学)

タンパク質チロシンリン酸化シグナルによる脳機能・行動の制御

大 西 浩 史 (群馬大院・保・生体情報検査科学)

特別講演Ⅳ

9:30～10:10

座 長 柳 川 右千夫 (群馬大院・医・遺伝発達行動学)

脳科学の発展と精神疾患

福 田 正 人 (群馬大院・医・神経精神医学)

(休 憩 5 分)

ワークショップ

国際的なチーム医療教育推進拠点の形成にむけた取り組み

10:15～11:45

座 長 渡 邊 秀 臣 (群馬大院・保・リハビリテーション学)

篠 崎 博 光 (群馬大院・保・看護学)

群馬大学医学部におけるチーム医療教育

浅 川 康 吉, 外 里 富佐江

(群馬大院・保・リハビリテーション学)

世界保健機構（WHO）との共同活動について

李 範 爽（群馬大院・保・リハビリテーション学）

途上国に対するチーム医療教育支援

時 田 佳 治（群馬大院・保・生体情報検査科学）

アジアにおけるチーム医療教育の普及活動

金 泉 志保美（群馬大院・保・看護学）

Literature Review によるチーム医療教育に関するエビデンス構築

松 井 弘 樹, 安 部 由美子（群馬大院・保・生体情報検査科学）

学生組織（SIPEC）の国際交流について

高 橋 麻衣子（群馬大院・保・リハビリテーション学）

高 林 美 佳, 杉 浦 泉 美（群馬大院・保・看護学専攻）

川 本 響 子, 斉 木 綾 香, 下 山 富 子

西 村 明日実（群馬大院・保・検査技術科学専攻）

関 はるな（群馬大院・保・理学療法学専攻）

評議員会・総会

12：10～13：15 群馬大学医学部刀城会館

奨励賞受賞講演

13：30～14：50 座 長 小 湊 慶 彦（群馬大院・医・法医学）

ABO 式血液型の転写調節機構の解明と血液型亜型の解析

佐 野 利 恵（群馬大院・医・法医学）

座 長 鯉 淵 典 之（群馬大院・医・応用生理学）

脳梗塞後の機能代償における健常半球の役割

高 鶴 裕 介（群馬大院・医・応用生理学）

座 長 秋 山 英 雄（群馬大医・附属病院・眼科）

網膜に与える LED の影響

—サル網膜における LED 照射後の機能と形態の経時的変化について—

向 井 亮（群馬大医・附属病院・眼科）

座 長 小 山 徹 也（群馬大院・医・病理診断学）

B細胞リンパ腫における染色体転座の発生機序の解析

山 根 有 人（群馬大院・医・病態腫瘍薬理学）

（休 憩 5 分）

優秀論文賞受賞講演

14：55～15：15 座 長 対 馬 義 人（群馬大院・医・放射線診断核医学）

レジオネラ肺炎における血中尿素窒素の高値は ICU 入室の予測因子となり得る

橋 爪 裕（前橋赤十字病院呼吸器内科）

（休 憩 5 分）

特別講演 V

15:20～16:00

座 長 渡 邊 秀 臣 (群馬大院・保・リハビリテーション学)

群馬大学における多職種連携教育 (チーム医療教育)

篠 崎 博 光 (群馬大院・保・看護学)

第60回北関東医学会総会抄録

特 別 講 演

ヒトサイトメガロウイルスの宿主ストレス応答を利用した翻訳制御

群馬大学大学院医学系研究科分子予防医学 磯 村 寛 樹

ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 初感染と原因不明な難聴との関連がNHKのTV等でも紹介され、HCMV感染症を予防することの重要性が広く認識されて来ている。

HCMVは他のウイルスに比べて増殖速度が遅いことから、感染後ウイルス蛋白の翻訳を優位に行なうために宿主の蛋白合成を阻害すると、細胞がダメージを受け、結果的にウイルス自身の増殖も阻害されてしまう。そこで、HCMVは他のウイルスとは異なり、宿主の翻訳因子を宿主とウイルス両方の蛋白の合成に効率良く利用する分子機構が存在すると考えられる。

ウイルス感染を含むさまざまなストレス刺激によって翻訳が不活化しているものの、翻訳サイクルに戻ることのできるmRNAは、stress granule (SG) や processing body (p-body, PB) といった細胞質内顆粒状構造にとりこまれ、ポリソームとの間を一時的かつ可逆的に移動していることが知られている。しかし、p-bodyに蓄積された翻訳が不活化されたmRNAが分解されるのか、再度

翻訳に使われるのかは競合する現象であり、その分子基盤は明らかではない。

今回私達はHCMV感染後SGの形成は全く認められない一方で、PBは感染早期から後期にかけて著名に増加することを見いだした。さらにウイルス感染後のPBの形成をsiRNAでノックダウンすると、HCMV及びその増殖に必要な宿主mRNA量の変化は認められないにも関わらず、その蛋白量は著明に低下した (Journal of Virology に投稿準備中)。

HCMVは、感染後に宿主細胞がウイルスRNAを分解するために形成するPBを、自身の効率的な増殖のために必要な宿主およびウイルス遺伝子の翻訳に利用しているのではないかと仮説を立て、現在そのPBの役割をHCMVが変えてしまう分子基盤を調べている。本講演ではその最新の結果をお話させて頂くことで、ウイルスと宿主細胞との緊迫した攻防の一端を明らかにし、現在私達が取り組んでいる「分子予防医学研究」をご紹介させて頂きたいと思います。

ユビキチン修飾による細胞機能制御と疾患

群馬大学生体調節研究所分子細胞制御分野 徳 永 文 稔

ユビキチンは真核生物に高度に保存された小球状タンパク質で、標的タンパク質に数珠状に結合することで、プロテアソームによるタンパク質分解、NF- κ Bなどのシグナル伝達、DNA修復、膜輸送など多彩な生理機能発現を導く。NF- κ B経路は免疫や炎症応答に中心的な役割を果たすシグナル伝達経路で、その破綻は、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、生活習慣病の発症に深く関連することから高い注目を浴びている。重要なことに、NF- κ Bシグナルはリン酸化やユビキチン化などの翻訳後修飾によって時空間特異的な調節を受ける。

我々はHOIL-1L, HOIP, SHARPINからなるユビキチンリガーゼ複合体 (LUBAC) が、ユビキチンのN末端を介した全く新しいタイプの「直鎖状ユビキチン鎖」を生成することで、NF- κ B経路の活性化に寄与すること同定した。LUBAC構成因子の欠損は皮膚炎などの炎症や免疫不全を惹起する。さらに最近我々は、LUBACによるNF- κ Bシグナルの抑制因子として脱ユビキチン化酵素のA20を同定し、A20は7番目のZnフィンガー (ZF7) 領域を介して直鎖状ユビキチンに特異的に結合することでNF- κ B活性を抑制すること、その機能不全は

B細胞リンパ腫発症に関与することを明らかにした。

ユビキチン修飾系や NF- κ B 経路では、プロテアソーム阻害剤である Bortezomib (Velcade) が多発性骨髄腫に用いられるなど、創薬標的として着目されている。本講

演では新規翻訳後修飾である直鎖状ユビキチン化によって制御される NF- κ B シグナルの分子メカニズムと疾患との関連、創薬の可能性について紹介したい。

タンパク質チロシンリン酸化シグナルによる脳機能・行動の制御

群馬大学大学院保健学研究科生体情報検査科学講座 大 西 浩 史

タンパク質リン酸化は分子機能を直接的に制御する最も重要な翻訳後修飾の1つであり、タンパク質中のセリン、スレオニン、チロシン側鎖が、キナーゼとホスファターゼによりリン酸化と脱リン酸化を受ける。その中で、チロシンリン酸化は基本的に多細胞動物に特徴的なシグナルであり、酵母などの単細胞生物にはチロシンキナーゼ遺伝子は存在せず、多細胞動物に最も近いとされる単細胞原生生物の襟鞭毛虫で、ようやくこのシステムが出現する。すなわち、チロシンリン酸化は、進化上、後生動物で発達したシグナル系であり、特に多細胞動物の特徴である個体内での細胞間コミュニケーションの制御に関連して発達したと予測される。また、チロシンリン酸化シグナルの異常は、がん、糖尿病、自己免疫疾患など、多様な疾患の病態に関わることから、その制御メカニズムの解明は、臨床医学上も重要な研究テーマといえる。

我々の研究グループはこれまで、免疫、内分泌、神経系など、多様な器官系において、タンパク質チロシンリン酸化シグナルを制御する細胞間相互作用シグナルCD47-SIRP α 系の機能解析に取り組んできた。CD47-SIRP α 系は2つの細胞膜タンパク質CD47とSIRP α の細胞外領域が相互作用することで形成される。SIRP α の細胞内領域はチロシンリン酸化を受けて細胞質型チロシンホスファターゼShp1あるいはShp2と結合し、これらのホスファターゼを活性化することから、CD47-SIRP α 系はタンパク質チロシンリン酸化シグナルの制御を介して、細胞間コミュニケーションに深く関わると考えられる。本講演では、CD47-SIRP α 系とその関連シグナル分子の生理機能について、脳機能や行動の制御への関与を中心に我々の研究を紹介する。

脳科学の発展と精神疾患

群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学 福 田 正 人

脳科学の発展を、システムとしての脳機能という視点から見ると、1950年代の「理性脳」(感覚・記憶)→1970年代の「感情脳」(情動・感情)→1990年代の「社会脳」(対人関係)→2000年代の「自我脳」(意志・自我)という時系列で展開している。科学的な検討が行いやすい分析的な機能から総合的な機能へという順序である。

このように感情や対人関係や自我機能へとその対象が拡大するにつれ、脳科学は精神そのものへと迫りつつある。精神症状(精神病理学)、心理的治療(精神療法)、こころの病(精神疾患)という精神医学のテーマが、脳科学の対象として位置づけられるようになってきている。

脳科学の次の展開は、実生活のなかで行動を担う脳という側面への注目と解明であろう(「行動脳」)。実生活に近い自然な状況のなかで(real-world neuroimaging)、実際に対人関係を行っている最中に脳機能を検討する

(two-person neuroscience) 研究である。これは、脳が生活を可能にするために進化し発展し最適化された臓器であることに対応している。

そうしたreal-world neuroimagingに適した脳機能画像に近赤外線スペクトロスコピーnear-infrared spectroscopy (NIRS)がある。光を利用して脳血液量を簡便に測定する方法論であり、空間解像度や深部構造測定についての限界はあるが、実際の行動を行いながら測定できる点がfMRIにはない利点である。この方法論を用いて心理現象や精神疾患について検討した結果を紹介する。

精神疾患についての応用は、先進医療「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として実用化されている。この技術は群馬大学で開発したもので、精神医療分野で唯一の先進医療である。

群馬大学における多職種連携教育（チーム医療教育）

群馬大学大学院保健学研究科看護学講座 篠 崎 博 光

高度化・専門化した現代の医療では、一人一人の患者（対象者）に向き合っていく全人的医療の実践には多職種連携協働（チーム医療, IPW）が不可欠である。全人的医療を担う保健医療人材の育成には多職種連携教育（チーム医療教育, IPE）が重要であり、我が国では多くの教育機関ならびに保健医療福祉の現場でチーム医療教育が取り入れられ行われるようになった。

群馬大学保健学科では平成8年保健学科開設時より保健学科全専攻学生必修の「チームワーク実習」を中心とするチーム医療教育を開始した。平成19年より選択科目として医学科学生が「チームワーク実習」に参加し、現在の医学部学生（医学科・保健学科）の全専攻学生の学生が参加する「チームワーク実習」となった。この間、平成19年の「特色ある大学教育支援プログラム」ならびに平成22年度の「大学教育・学生支援推進事業」の文部科学省のGPに採択され、本学に於ける多職種連携教育は、本

学学生を対象とした保健医療人材の育成のみならず、世界保健機構（WHO）西太平洋地区事務局の展開する保健医療人材育成イニシアティブと連携してアジアに於ける保健医療人材の育成に取り組んでいる。

チーム医療の効果に関しては様々な条件で検証されており、チーム医療の有用性が指摘されている。一方、チーム医療教育に関しては主に教育現場で行われる専門資格取得前に行われるチーム医療教育（資格前 IPE）と入職後保健医療の現場で行われる資格取得後チーム医療教育（資格後 IPE）に分けることができるが、チーム医療教育の有効性に関する研究はチーム医療の研究と比べ少なく、特に資格前 IPE に関しては充分行われていない現状である。

本講演では本学の多職種連携教育の実際と多職種連携教育の効果に関して本学のデータを交えながら考察する。

同窓会推薦講演

群馬大学における乳癌診療25年間の変遷

—— 外科治療, 薬物治療, 基礎および臨床研究 ——

群馬大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 堀 口 淳

このたびは第 60 回北関東医学会総会において同窓会推薦講演を行う機会を与えて頂き、北関東医学会担当理事および関係各位に心から感謝申し上げます。

本講演では乳癌診療 25 年間の変遷について紹介します。本邦における乳癌診療は欧米に比較してやや遅れていたものの、この 25 年間に大きく変化してきました。外科手術では拡大手術が縮小手術に向かい、最近では乳房温存手術が標準手術となり、腋窩リンパ節郭清もセンチネルリンパ節生検により 80% 以上は郭清を省略しています。教室での乳房温存率は 60% 前後を推移し、センチネルリンパ節生検も積極的に取り入れ、患者の QOL 向上に寄与しています。化学療法ではアントラサイクリンを中心とした治療が最近ではタキサン系抗癌薬などの作用機序の異なる薬剤が多く使用できるようになりました。また、分子標的治療の進歩により HER2 蛋白をター

ゲットとした抗ハーブー療法が開発され、乳癌治療に大きな変化をもたらしました。また、内分泌療法では抗エストロゲン薬をからアロマターゼ阻害薬や LH-RH アゴニスト、最近ではフルベストラントなどの新しい内分泌療法薬が使用できるようになりました。現在、乳癌の全身治療はそのサブタイプに応じて治療薬を決定するようになっています。教室では、1980 年代よりホルモン受容体、HER2 蛋白、腫瘍の増殖能の研究を行い、それらの因子が乳癌治療法を決定するバイオマーカーとなっています。薬物療法は臨床試験により積み重ねられた結果をもとに進歩してきており、現在も様々な臨床試験が行われています。教室でも多くの臨床試験に携わり、最近では分子標的治療などのグローバル試験にも参加しています。教室で関与した臨床試験が乳癌診療に多少なりとも貢献していると思います。

総合医育成への期待と課題

群馬大学大学院医学系研究科総合医療学 大 山 良 雄

2010 年に 500 万人だった要支援・要介護者は、2030 年には 1.8 倍の 900 万人に達すると予想されている。既に医療需要は、単一疾患・単一エピソードを治療すれば完治につながるような疾病から、治療が困難な複数の疾患を抱えており、「急性期」に続き「回復期」、「慢性期」を経て、また急性増悪を繰り返す「ケアサイクル」に入った高齢者への対応が中心になってきているが、今後ますます、この傾向が強まる。医療の焦点も「治すために一時的に入院する病院」から「地域で続けて生活する高齢者」に移行せざるを得ない。入院を担当する病院勤務医とともに、患者を長期的に診療し、ケアサイクルを回す「総合医／かかりつけ医」の需要が増え、その役割がより重要になってくる。国保中央会の「総合医体制整備に関する研究会」の報告書では、2025 年には総合医が 8 万～12 万人必要としている。厚生労働省の「専門医の在り方に関

する検討会」でも、2025 年までに総合医が 6～10 万人必要と発言があった。

本当に、10 数年後に 6～12 万人の規模の総合医を誕生させることは可能であろうか。基本領域専門医数は、最も多い外科専門医で 2 万 1,816 人、総合内科専門医は 1 万 4,753 人（2012 年 8 月現在）である。10 数年後に 6～12 万人の規模にするためには、新規に総合医（総合診療専門医）を認定することとは別に経過措置を置き、現有の医師を大量に認定する必要がある。安易に大量の総合診療専門医を認定することは、総合診療専門医の社会的評価を低めることになる。超高齢社会を迎え、地域で高齢者を看取る医師を確保することは重要な課題であるが、総合医の養成は、必ずしもそのためだけに行うものではない。総合診療専門医の質を担保する研修プログラムや認定基準の作成が望まれる。

奨励賞受賞講演

A B O 式血液型の転写調節機構の解明と血液型亜型の解析

群馬大学大学院医学系研究科法医学 佐 野 利 恵

ABO 式血液型は個人識別に重要な指標として法医学、犯罪鑑識において利用されている。しかしながら、細胞特異的発現、コード領域に変異を伴わない亜型等の原因は、未だ解明されていない。これらを解明するため、ABO 式血液型遺伝子の転写調節機構を調べて来た。近年、転写調節領域を示唆する DNase I hypersensitive site (DHS) やクロマチン修飾がゲノムワイドに示されていた。今回我々は、DHS を基に検索を行い、ABO 式血液型遺伝子のエンハンサー領域を新規に見出した。これに基づき、赤血球表面上の B 抗原量に減少があり、分泌液中の B 抗原量に減少がない、血液型亜型 B_m 型の遺伝子解析を行い、新たな知見を得た。ABO 遺伝子の周辺約 35kb に存在する DHS 6 箇所の領域をプロモーター上流に組み込んだレポータープラスミドを作製した。赤白血病細胞 K562、胃がん細胞 KATO III、胚線維芽細胞 OUMS-36T-1 を用いてそれらの転写活性を調べた。B_m 及び AB_m 型 112 名及び通常 ABO 型 1005 名から DNA を採取し

PCR を用いた DNA 解析を行った。プロモーターアッセイにより ABO 遺伝子第 1 イントロン内に赤血球系細胞特異的転写活性化領域 (+5.8kb site) を見出した。この結果に基づき B_m 型及び AB_m 型 112 名について +5.8kb site 周辺を PCR 増幅し調べたところ、111 名において第 1 イントロン内の +5.8kb site を含む約 5.8kb が欠損していた。通常の血液型ではその欠損は認められず、その欠損は B_m 遺伝子特異的と推測された。一方、欠損が認められなかった B_m 型一個人において +5.8kb site 内の GATA 結合部位に一塩基置換を同定し、これにより転写因子 GATA は +5.8kb site への結合を阻害され、転写活性が完全に消失することを証明した。以上の結果より、+5.8kb site が赤血球系細胞において ABO 式血液型遺伝子の組織特異的エンハンサーとして機能し、その欠損や塩基置換によるエンハンサー活性消失、それに伴う転写産物減少に基づく抗原合成量の低下が B_m 型の原因であると考えられた。

脳梗塞後の機能代償における健常半球の役割

群馬大学大学院医学系研究科応用生理学 高 鶴 裕 介

高齢社会を迎え、脳梗塞後の機能回復をより良いものにすることが、患者の quality of life を向上させるのみならず、医療経済・社会の活性度にも大きく貢献する。筆者らはこれまで、脳梗塞後の機能代償における健常半球(脳梗塞により障害を受けていない半球)の役割について研究してきた。マウスの体性感覚野脳梗塞モデルにおいて、脳梗塞発症後 2-7 日の間は脳全体の活動性が亢進しており (Takatsuru et al., J. Neurosci., 2009), この期間においてグリア細胞(アストロサイト)の機能亢進、およびそれに伴うグルタミン酸回収の増加が、その後の機能代償に重要であることがわかった (Takatsuru et al., J. Neurosci., 2013)。機能代償に必要な神経回路の再編成は、

脳梗塞後 7 日目で特異的に起こっており (Takatsuru et al., J. Neurosci., 2009; Takatsuru et al., Neurosci. Lett., 2011), 再編成された神経回路により、脳梗塞後 2-4 週間後では健常半球の脳が両側の体性感覚情報を処理できるようになることがわかった (Takatsuru et al., J. Neurosci., 2009)。本研究も含め、近年、脳梗塞からの機能回復においてグリア細胞が重要な役割をはたしている報告が増えている (Rossi et al., Nat. Neurosci., 2007; Carmichael, Stroke, 2010; Zhao and Rempe, Neurotherapeutics, 2010)。今後は、グリア細胞の働きを活性化することができる薬物の探索・開発に取り組んでいく予定である。

網膜に与えるLEDの影響

——サル網膜におけるLED照射後の機能と形態の経時的変化について——

群馬大学医学部附属病院眼科 向 井 亮

Light-Emitting diode (LED) は携帯電話など様々なデバイスや照明器具として日常生活に欠かせない発光材料であるが、その網膜への影響は不明である。一方我々は臨床現場で、若年女性が長時間のLEDモニタを用いた作業後に一過性の視力障害と網膜外層の破壊を呈した症例を経験した。そこで本研究は、LEDが網膜の形態と機能に与える影響を調べることを目的とし、光干渉断層計(OCT)・網膜電図(ERG)・組織学的な経時的変化について検討した。

光照射直後の網膜ではOCTにおいて、網膜視細胞内節外節接合部境界線(IS/OS line)と網膜色素上皮(RPE)との分離が不明瞭化し、その間にある視細胞外節(OS)の反射帯が高反射化した。2週間後にはIS/OS lineとRPEの分離不全は完全に解消され、両バンドの分離が明瞭化し、正常網膜でみられるパターンに戻った。一

方ERGを用いて検討した網膜機能は、照射直後では視細胞の錐体・杆体ともに、その振幅は非照射眼と比較し有意に減弱していた。2週間では解消され、非照射眼と同等の振幅を示した。光照射後12時間と2週間後に眼球摘出を行い光学並びに電子顕微鏡で網膜を観察した結果では、照射後12時間においてのみ網膜の外層に器質的变化が観察された。

LED照射後、サル網膜に対するOCTにおいて、OSの高輝度像が一過性に観察できた。OCTでのOSの高輝度像は、同部位での細胞質の空胞化やdisc構造の不整と一致した。その後OCTで観察できたOSの高輝度像は正常化した。組織学的にも正常化していた。LED照射後、視細胞の錐体・杆体は機能的にも一過性の減弱が観察されたが、この変化は視細胞の光照射後の色素褪縮からの不完全な回復に起因すると推察した。

B細胞リンパ腫における染色体転座の発生機序の解析

群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍薬理学 山 根 有 人

染色体転座はがんの病態に関わる遺伝子異常の形態の一つであり、近年では様々ながんにおいて疾患やそのサブグループに特異的な染色体転座が同定されている。その発生機序については、核内の遺伝子座の物理的な距離や、特異的DNAダメージ、癌遺伝子の発現制御異常による生存優位性、が重要であることが示唆されているが、これらの相互関係は明らかではない。私たちのグループはB細胞リンパ腫の一種であるパーキットリンパ腫に特異的なIgH-Myc転座について、これらの要素についての全ゲノム的な検討を行った。

核内における様々な遺伝子座の免疫グロブリンIgH遺伝子座からの物理的な位置の検討を4C-seq法を用いて行ったところ、Myc遺伝子座は物理的に接触する頻度の高い遺伝子(1814番目)ではあるものの、最も頻度の高い遺伝子群ではないことが解った。次にBリンパ球に

おいて抗体成熟のために生理的に発現する変異誘発遺伝子であるActivation-induced cytidine deaminase (AID)によるゲノム上のDNAダメージ部位を、DNA修復因子RPAのChIP-seqを行うことにより検討した。その結果、DNAダメージの集積部位は、これまでにリンパ腫で報告されているIgHの転座相手であるPAX5, Pim1などの癌遺伝子座を含み、Myc遺伝子座にも高頻度に観察された。最後に、選択圧のかからない短時間培養系によりIgHの染色体転座の発生相手を調べたところ、AID非存在下では物理的距離との相関が強くみられたが、生理的な状態であるAID存在下ではDNAダメージとの相関が強くみられた。以上より、Bリンパ球におけるIgH-Mycの染色体転座の発生にはAIDによるDNAダメージが重要であるとの結論を得た。

優秀論文賞受賞講演

レジオネラ肺炎における血中尿素窒素の高値はICU入室の予測因子となり得る

前橋赤十字病院呼吸器内科 橋 爪 裕

【背 景】 肺炎治療において疾患の重症度の評価と予後予測は重要である。我々はレジオネラ肺炎のA-DROPによる重症度予測に関して実際の経過と乖離のあった症例を経験してきた。そこで当院におけるレジオネラ肺炎患者の重症度を解析し、重症度予測因子として何が有用であったかをレトロスペクティブに検討した。【方 法】 1999年11月から2010年7月までの間に前橋赤十字病院においてレジオネラ肺炎と診断された11例の臨床的特徴について検討した。市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）の重症度評価の指標としてA-DROP（A：Age, D：Dehydration, R：Respiration, O：Orientation, P：Blood Pressure）及びCURB-65（C：Confusion, U：Urea, R：Respiratory rate, B：

Blood pressure, 65：Age）を用いた。【結 果】 11例のうち6例がICU入室であった。しかしこの6例のうち4例はA-DROPとCURB-65を用いた評価では重症ではないと評価された。評価のパラメーターの中では、血中尿素窒素のみが有意にICU入室の可能性を示唆するものであった（感度＝100％，特異度＝80％， $p<0.02$ ）。A-DROPもCURB-65もレジオネラ属による市中肺炎の重症度を過小評価していた。【結 論】 A-DROPとCURB-65は、レジオネラ属による肺炎の評価に用いる場合重症度が過小評価される可能性があると考えられた。レジオネラ肺炎において血中尿素窒素の高値は重症度とICU入室の適用を評価する重要な指標であると思われる。

ワークショップ

国際的なチーム医療教育推進拠点の形成にむけた取り組み

群馬大学医学部は、国際的なチーム医療教育推進拠点となるべく活動を始めた。国外に向けたチーム医療教育トレーニングコースの提供とチーム医療教育ワークショップへの協力を進めている。学部生レベルでの国際交流も開始した。これらの活動は、世界保健機関（WHO）と連携して展開しており、国際的問題である保健人材不足の解決に寄与することが期待されている。本ワーク

ショップでは、これまでの活動を振り返りつつ、チーム医療教育推進拠点に求められる役割、機能について国際貢献の視座から考えてみたい。

渡邊 秀臣

（群馬大院・保・リハビリテーション学）

篠崎 博光

（群馬大院・保・看護学）

群馬大学医学部におけるチーム医療教育

浅川 康吉，外里富佐江

（群馬大院・保・リハビリテーション学）

保健学科は全専攻3年生の必修科目として「チームワーク実習」を開講している。この取り組みは平成19年度文部科学省の「特色ある大学教育支援プログラム（特色GP）」に採択され、「多専攻学生による模擬体験型チーム医療実習」が推進されてきた。平成20年度からは医学科学生の参加が始まり保健学科の「チームワーク実習」から医学部の「チームワーク実習」とへと発展した。内容は、新たにシナリオ症例によるチーム医療模擬体験型学習が導入され、さらに臨地実習施設とのネットワークを構築、学生がチームワーク実習をより充実して体験できるようになった。その後、平成22年度文部科学省の「大学教育・学生支援推進事業（テーマA）大学教育推進プログラム（学士力GP）」にも採択され、「総合的学士力の育成に向けたチーム医療実習」を進めることとなった。現在は「チームワーク実習」の授業にWHO関係者による招聘講演を取り入れ、一部の学生ではあるが学生組織が海外で学習内容を発表する機会を設けるなどして、国際的な医療、保健人材育成にまで視野を広げて教育内容の改善に努めている。

今日、チーム医療は世界的潮流である。チーム医療はInterprofessional Work (IPW)、チーム医療教育はInterprofessional Education (IPE) という用語が用いられるようになっている。「チームワーク実習」は平成8年の保健学科開設に際して設けられた授業であり、日本の大学教育レベルでは最も伝統をもつIPEのひとつである。本ワークショップでは群馬大学医学部における「チームワーク実習」の現在をこれまでの歴史を踏まえて紹介する。

世界保健機構（WHO）との共同活動について

李 範爽

（群馬大院・保・リハビリテーション学）

WHOは2010年に「Framework for Action on Interprofessional Education and Collaborative Practice」を発表、改めて保健医療人材育成におけるチーム医療教育の重要性を強調した。

群馬大学など医学教育に従事している10大学によって設立された日本インタープロフェッショナル教育機関ネットワーク（JIPWEN）は2008年12月にWHO本部のDepartment of Human Resources for Health（保健人材部）を訪問、以降チーム医療教育の普及のために以下の共同活動を行ってきた。①JIPWEN主催のシンポジウムにWHO職員を招聘し、世界レベルでの保健医療の現状と課題を共有する、②英語で学術論文や書籍を発表し、チーム医療の啓蒙に努める、③JIPWEN大学教員にWHO研修の機会を提供し、世界レベルで活躍できる人材を育成する。その後JIPWENは2010年にWHO西太平洋地域事務所（WHO WPRO）を訪問し、上記活動を継続することを確認し、またアジア地域におけるチーム医療の普及のための新たな行動計画を策定した。具体的には、①毎年日本で開発途上国の保健医療人材を対象にしたチーム医療トレーニングコース開催をする、②開発途上国に出向き、チーム医療ワークショップを開始する、が共同活動に追加された。

本演題では、上述した群馬大学とWHOとの今日までの共同活動、そして今後の活動計画について紹介する。

途上国に対するチーム医療教育支援

時田 佳治

(群馬大院・保・生体情報検査科学)

群馬大学医学部では1999年から学部学生に対してチームワーク実習を実施しているが、この実習が学生の多職種連携教育(IPE: Interprofessional Education)や協同実践(CP: Collaborative Practice)に対する態度にポジティブな変化を及ぼすことが私たちの定量的な解析により実証されている。そこで、群馬大学医学部では、HRH Action Framework for the Western Pacific Region (2011-2015)に基づき、西太平洋地域の国を中心としてIPEに興味のある教員や臨床家等に対して自国(自校)でのIPEプログラムの開設または改善を目指してトレーニングコースを企画した。

本トレーニングコースでは、自国(自校)でのIPEプログラムの開設または改善を目的として本学のチームワーク実習の概要を提示し、本学で培った技術的な情報を伝えることを目的としている。これを達成するために、コースにはIPEやCPの現状と課題や日本の保健人材教育制度についての講義を行い、本学のチームワーク実習の基本的な考え方やカリキュラムを紹介し、実際にその一部を体験するように計画した。その後、参加者の所属機関でIPEプログラムをカリキュラムに組み込むための可能性について考察し、さらにIPEプログラムの教育効果を検証するための共同研究について模索していくための時間を設けている。また、途上国からの参加者の渡航や滞在を支援するためTraveling Awardを設けた。2013年は8名の参加申し込みがあり、そのうち4名がTraveling Awardによる渡航・滞在の援助を得た。

開設初年度である2013年は8月20日から26日まで実施し、ATHCTSによる定量的評価を実施したが、今回は、2013年度のトレーニングコースの実施概要と参加者による感想および効果の定量的な評価結果について報告し、本トレーニングコースの効果の検証と今後の課題について述べたい。

アジアにおけるチーム医療教育の普及活動

金泉志保美

(群馬大院・保・看護学)

近年、国際社会における保健人材不足は深刻であり、世界保健機構(WHO)では早急に保健人材の数を増やすとともに良質な人材を育成することを喫緊の課題としている。2012年に発行されたWHO保健人材養成ガイドラインには、「チーム医療教育」が一つの柱として組み込まれている。WHO西太平洋地域事務局(WPRO)では、アジア地域における今後5年間の保健人材養成の枠組みの中で、養成される保健人材に必要な資質として、チーム医療実践能力を求めているが、アジア地域におけ

る「チーム医療教育」の関心は低く、チーム医療の実践も不十分である。

そこで、群馬大学を代表校とする日本インタープロフェッショナル教育機関ネットワーク(JIPWEN)では、WPROの展開する保健人材育成イニシアチブと連携し、アジアにおけるチーム医療教育の普及活動に取り組んでいる。その中の一つ、アジア地域でのワークショップ開催の取り組みの第一歩として、韓国・高麗大学(Korea University)にて開催されたチーム医療教育ワークショップにおいて、群馬大学でのチーム医療教育の取り組みを紹介する機会を得た。フィリピン、ミャンマー、スリランカ、インドネシア各国から研修生として派遣されている医師・看護師が参加しており、「医師が上位にあるsocial hierarchyをどう打開したらよいか」「過密な医学教育のカリキュラムの中にどのようにして付加的なプログラムを組むのか」などの問いかけも出された。それぞれの国においてチーム医療教育を取り入れる上での障壁となっていることや、保健医療システムの事情等を垣間見ることができ、チーム医療教育普及の難しさも感じた。今後は、多職種連携やチーム医療教育の理念をふまつつ、相手国がそれぞれの国の実情に合ったチーム医療教育の開発に活用できるようなワークショップを展開していきたいと考える。

Literature Reviewによるチーム医療教育に関するエビデンス構築

松井 弘樹, 安部由美子

(群馬大院・保・生体情報検査科学)

現代の医療では、診断技術や治療の多様化・複雑化に伴って専門分化が進み、一人ひとりの患者に対し、多くの関係する専門職種がチームとしてケアにあたる、チーム医療の教育と実践に対する関心が高まっている。最近、世界保健機構(WHO)から出された報告書(2010年)においても、チーム医療教育(Interprofessional Education; IPE)およびチーム医療は個人および地域の医療ニーズに応えるための革新的な戦略であり、互いの職種の役割や現状を理解することで、効果的な連携を可能にし、結果としてよりよい医療が提供できると述べている。さらに、現在実施されている保健医療教育を、よりコミュニティのニーズに則した、保健システム強化に資する教育に変えていくために、本年、WHOが作成した「医療専門職教育改革ガイドライン(2013年)」にも、新しい教育方法としてIPEが含まれている。

IPEが学生へもたらす教育効果としては、多職種連携に対する態度や学習効率、他職種の役割に関する理解の向上などが挙げられ、本学でもこれまで、複数の研究成果を報告してきた(Hum Resour Health. 2009; J Inter-

prof Care. 2012, 2013). しかし, IPE が臨床現場で医療職, 患者双方にどれだけ効果的かつ効率的であるか, また地域社会にもたらす影響や, 経済的效果などに関しては, エビデンスレベルとして未だ不十分である. そこで我々は現在, 世界で報告されている IPE の質的・量的効果に関する様々な研究成果を網羅的に収集し, 有効性のある結果を体系的にまとめることで, IPE の有用性に関するエビデンスの構築を目指している.

学生組織 (SIPEC) の国際交流について

高橋麻衣子

(群馬大院・保・リハビリテーション学)

高林 美佳, 杉浦 泉美

(群馬大院・保・看護学専攻)

川本 響子, 斉木 綾香, 下山 富子

西村明日実

(群馬大院・保・検査技術科学専攻)

関 はるな

(群馬大院・保・理学療法学専攻)

SIPEC (Students Interprofessional Education Committee) は, 国際的視野を持ちながら多職種連携教育 (Inter-Professional Education: IPE) を学ぶことを通じて学士力を育成することを目的として 2010 年 10 月結成され

た.

これまで SIPEC では, 1) 定期的開催される学生を主体とした IPE の勉強会や, 2) WHO 本部や西太平洋事務所 (WPRO) への訪問, 3) JIPWEN シンポジウムや保健人材育成に関する国際学会や医学祭での活動報告, 4) 海外からの招聘者との懇談会を中心として活動してきた.

平成 25 年度は 9 月にスイス・ジュネーブの WHO 本部ならびに WHO/GHWA (Global Health Workforce Alliance) に訪問した. また, 今年度から始まった SIPEC の新たな活動であるフィリピンの作業療法学学生組織 OTSA との交流の一環として 5 月に SIPEC 活動と本学の IPE について紹介するビデオメッセージを送った.

SIPEC は設立から 3 年が経過し, すでに多くの卒業生が臨床現場に輩出されている. その一部は卒業後も SIPEC の活動に加わっており, 今後は社会人や大学院生としての立場の意見も加わりより深いディスカッションが期待されている.

今回は SIPEC の紹介と平成 25 年度の活動を中心とした 3 年間の SIPEC の活動を振り返りながら, 従来の IPE に対する取り組みに加えて学生間の国際交流の促進といった SIPEC の将来について考察していきたい.

一般演題

1. 神経系細胞のトリブチルスズに対する耐容量は分化に伴って変化する

杉田 佳祐, 作田 隆義, 倉知 正
柴崎 貢志, 石崎 泰樹

(群馬大院・医・分子細胞生物学)

【目的】 環境ホルモンの1種として知られるトリブチルスズ (TBT) は、哺乳類の神経機能障害を引き起こすことが示唆されている。哺乳類の神経系では神経幹細胞からニューロンやグリア細胞が発生する。我々は TBT が分化のステージの異なる神経系細胞に及ぼす影響を検討するために、神経幹細胞およびそれをアストロサイトに分化させた細胞を用いて TBT 曝露実験を行った。【方法】 神経幹細胞は、生後3日齢のマウス小脳から調製した細胞を EGF (10 ng/mL) を含む培地で培養し、数回の継代を経て、EGF に応答して生存・増殖する細胞として得た。この細胞は多分化能及び自己再生能を示す。今回は、この細胞を FCS 存在下に培養することで、アストロサイトへと分化誘導した。これらの細胞を様々な濃度 (0 nM~1000 nM) の TBT に曝露し、24, 48, 72 時間後に MTT アッセイにより細胞の生存を評価した。また、分化マーカーの発現に及ぼす TBT の影響を調べるために、TBT に 24 時間曝露させた細胞の免疫染色を行った。【結果】 EGF 応答性の神経幹細胞は、10%FCS 存在下で 48 時間培養することで、成熟アストロサイトのマーカーである GFAP を強く発現するようになった。神経幹細胞は 500 nM 以上の TBT に 24 時間曝露することでほぼすべてが死滅するのに対し、GFAP 強陽性の細胞は TBT 濃度が 1000 nM 以上でも細胞の生存が認められた。神経幹細胞数の増加は TBT 濃度に依存して変化し、125 nM 以上の TBT 濃度では曝露 24 時間以降の細胞数の増加は認められなかった。TBT による GFAP 発現の変化は観察されなかった。【考察】 分化段階の異なる神経系細胞は TBT に対し耐容量が異なることが明らかになった。また、ある濃度以上では細胞数増加の抑制が起こることも示唆された。この耐容量の違いや、細胞増殖への影響については BrdU 取り込みなどを用いて詳細な解析を進めている。

2. 周産期水酸化 PCB 曝露が成熟後仔マウスの運動協調機能へ及ぼす影響

舘島 旭, 下川 哲昭, 高鶴 裕介
天野 出月, レスマナロニー, 鯉淵 典之
(群馬大院・医・応用生理学)

発達期の脳は非常に脆弱であるため、この時期の環境

化学物質の曝露によって、子どもの脳発達に影響を及ぼし、さまざまな異常を引き起こすことが示されてきた。初代培養系を用いたこれまでの研究から、4-hydroxy-2', 3, 3', 4', 5'-pentachlorobiphenyl (水酸化 PCB) 曝露が小脳プルキンエ細胞の樹状突起の伸長に影響を及ぼすことが報告されている (Kimura-Kuroda et al., 2007)。しかし水酸化 PCB の周産期の曝露によって仔の小脳機能の発達にどのような影響を及ぼすかはあまり分かっていない。本研究では、胎仔期または授乳期に水酸化 PCB を曝露したマウスを用いて、ロータロッド試験によって運動協調機能を検証し、水酸化 PCB 曝露が小脳機能に影響を及ぼすかについて検討した。胎仔期曝露条件では、妊娠した C57BL/6J マウスに、コーン油に溶解した水酸化 PCB を 0.05 または 0.5mg/kg b.w. の濃度で、妊娠 10 日目から 18 日目まで 1 日おきに投与した。授乳期曝露条件では、母獣に OH-PCB 106 を 0.05 または 0.5mg/kg b.w. の濃度で、出産後 3 日目から 13 日目まで 1 日おきに投与した。これらの母獣の雌雄仔が成熟後にロータロッド試験を行なった。その結果、授乳期 0.05 および 0.5 mg/kg b.w. 曝露群の雄仔において、試験の成績が対照群と比べて有意に低下した。このことから、水酸化 PCB の曝露は、仔の小脳機能発達に影響を及ぼすことが示された。また水酸化 PCB の曝露影響は、曝露時期や性によって異なることが示唆された。

3. 細胞質型チロシンホスファターゼ Shp 2 の成熟脳における機能解析

草刈 伸也,¹ 橋本 美穂,² 柴崎 貢志³

吾郷由希夫,⁴ 松田 敏夫,⁴ Benjamin G. Neel⁵

小谷 武徳,⁶ 村田 陽二,⁶ 的崎 尚^{1,6}

大西 浩史²

(1 群馬大・生調研・バイオシグナル分野)

(2 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(3 群馬大院・医・分子細胞生物学)

(4 大阪大学大学院

薬学研究科薬物治療学分野)

(5 オンタリオがん研究所)

(6 神戸大学大学院医学研究科

シグナル統合学分野)

細胞質型チロシンホスファターゼ Shp2 は、2 つの SH2 ドメインとホスファターゼドメインから構成され、組織普遍的に発現する。Shp2 はチロシンリン酸化依存的に SH2 ドメインを介して基質分子と結合し、活性化する。これまでの研究により、Shp2 は細胞増殖因子やサイ

トカインシグナルの下流で Ras/MAPK カスケードをポジティブに制御することで、細胞の増殖や分化制御に関与することが明らかとなっている。このことから、Shp2 の機能破綻は発生・発達過程への影響が予想されるが、実際に、Shp2 の遺伝子破壊 (KO) マウスでは中胚葉の形成不全によって胎生致死となることが報告されており、Shp2 が発生過程における細胞の増殖・分化の制御に必須の機能分子であることが示されている。Shp2 は中枢神経系においてもその発現が認められるが、胎児期の脳では特にその発現が高く、神経幹細胞から神経細胞とグリア細胞への分化の運命決定に重要な役割を果たすことが示されている。一方、Shp2 は分化を終えた神経細胞にも発現し、成熟脳においても高い発現が認められることから、成熟後の神経細胞の機能制御に関与することが考えられるが、成熟脳における Shp2 の機能はまだ十分に検討されていない。この問題を解決するため、我々は、Cre-LoxP システムを用いて成熟前脳神経細胞特異的な Shp2 コンディショナル KO (cKO) マウスを作製し、成熟脳における Shp2 の機能について検討を行った。Shp2 cKO マウスは正常に生まれ、生後 5 週目以降の脳皮質や海馬など、前脳に限局して Shp2 の発現が顕著に減少することが確認されたが、生育後の脳の構造に異常は認められなかった。成熟脳における Shp2 の機能を検討するため、このマウスを用いて行動テストバッテリーを行った結果、Shp2 cKO マウスは様々な行動異常を示すことが明らかとなった。

4. 神経幹細胞分化に伴う遺伝子座核内配置の転写依存的変動解析

伊藤 謙治, 魚崎 祐一, 野口 東美
荒川 浩一, 滝沢 琢己

(群馬大院・医・小児科学)

発生期の神経幹細胞における中枢神経系を構成する主要細胞種 (ニューロン, アストロサイト, オリゴデンドロサイト) への分化能獲得の時期はエピジェネティックなゲノム修飾などにより厳密に制御されている。一方近年、従来のエピジェネティック修飾に加えて遺伝子座の核内での配置も遺伝子発現の制御に重要であることが様々な細胞種を用いた研究により明らかになっている。しかし、神経幹細胞の分化過程において遺伝子座の核内配置が遺伝子発現の制御にどう関与しているのかは全く不明である。そこで本研究では、神経幹細胞がアストロサイトへの分化能を獲得する過程およびその後アストロサイトへ分化する過程において、アストロサイト特異的遺伝子 Gfap の遺伝子座の核内配置がどう変化するか、またその変化が遺伝子の発現制御ならびにアストロサイト分化にどのような影響をもたらすのか、を解析し、神経幹細胞

の分化制御を新規観点から検討することを目的としている。まず、Gfap と会合する遺伝子を網羅的に探索するため、enhanced circular chromosome conformation capture (e4C) 法を行い、それぞれの細胞種で約 1000 の遺伝子が Gfap と会合していることを見出した。胎生後期の神経幹細胞とそこから分化したアストロサイトに対する発現アレイと e4C の結果を統合したところ、いくつかの遺伝子との会合が転写活性と関連して起こることを明らかにした。興味深いことに、そのうちのいくつかの遺伝子が Gfap と同じく、転写因子 STAT3 依存的に発現誘導される遺伝子であった。その結果を DNA fluorescence in situ hybridization (FISH) 法で確認したところ、神経幹細胞由来のアストロサイトにおいて、それらの遺伝子が Gfap と会合する割合が大きく増加していた。以上の結果から、STAT3 依存的な遺伝子座の会合が神経幹細胞のアストロサイト分化に重要である可能性が示唆された。

5. ニューロン成熟過程における LaminB1 発現変動のクロマチン核内配置への影響

野口 東美, 伊藤 謙治, 魚崎 祐一
荒川 浩一, 滝沢 琢己

(群馬大院・医・小児科学)

ニューロンは、誕生後に細胞分裂を経ずにその機能並びに形態を劇的に変化させる。この過程で細胞核の形態も大きく変化するが、これと連動すると考えられるクロマチン空間配置の変化に関する先行研究は少ない。一方、核膜内膜直下の構造物ラミナの主要構成分子 Lamin は、核の形態維持のみならず、細胞核内のクロマチン配置の区画化並びにエピジェネティック制御に関与していることが知られている。本研究では、ニューロン成熟過程におけるクロマチン空間配置の変化、またこれに対する Lamin の役割について調べることを目的としている。これまでに、マウス海馬ニューロンでのマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析により、14 番染色体に、成熟依存的に発現上昇する遺伝子数の割合が高い領域を見出した。DNA FISH によりその領域は、成熟に伴い核膜近傍から中心へと移動していることが明らかとなり、LaminB1, B2 mRNA の発現は、成熟に伴い劇的に減少していた。更に、成熟したニューロンでは約 67kDa の完全長の LaminB1 蛋白質が減少し、約 35kDa と分子量の低い蛋白質の出現が認められた。以上のことから、ニューロン成熟に伴う LaminB1 の発現変化による核ラミナの性質変換が、14 番染色体領域の核膜近傍への配置及び遺伝子発現に影響を与えているのではないかと考え、現在、その可能性について検討中である。

6. 成熟ニューロンにおける複製依存性ヒストンの発現解析

魚崎 祐一, 伊藤 謙治, 野口 東美

荒川 浩一, 滝沢 琢己

(群馬大院・医・小児科学)

クロマチンの基本単位であるヌクレオソームは4種のコアヒストン H2A, H2B, H3, 及び H4 に DNA が巻き付いて構成されている。ヒストン H4 を除くそれぞれのコアヒストンには僅かな数のアミノ酸残基が異なるバリエーションが存在する。近年、ヒストンの翻訳後修飾に加え、ヒストン自身の異なるバリエーションへの交換も転写や DNA 修復などのクロマチン制御、更には細胞分化に関与する重要な機構であることが報告されている。一方、ニューロンでは神経活動依存的に種々の遺伝子が発現誘導され、記憶などの脳の高次機能に重要な役割を果たしている。我々は、マウス海馬ニューロンにおいて神経活動依存的に発現誘導される遺伝子を網羅的に解析し、これまで DNA 複製時のみ発現すると考えられているヒストン H3.2 をコードする遺伝子 *Hist1h3f* のニューロンにおける発現上昇を見出した。ニューロンは周産期前後までに誕生後、一生の間分裂しない特殊な細胞であり、この分裂しないニューロンにおいて複製依存性ヒストンの転写が増強することを指摘した先行研究はない。そこで、本研究では成熟ニューロンにおいて、神経活動依存的ヒストン遺伝子発現が転写制御並びにヒストン代謝に及ぼす影響を検討することを目的としている。胎生 17 日マウス由来海馬ニューロンを 10 日間培養し、ピキュキュリンによりグルタミン酸受容体を刺激した後に *Hist1h3f* mRNA の発現上昇を定量的 PCR にて確認した。更に細胞核から低濃度の塩化ナトリウム溶液で溶出される蛋白質分画に神経活動依存性にヒストン H3 の増加を認めた。すなわちクロマチンに緩く結合あるいは遊離した H3 が増加していると考えられた。この増加は蛋白質合成阻害剤により消失することから新規蛋白質合成に依存した現象であることが示唆された。現在、新規合成蛋白質代謝標識により H3 の発現増加を確認している。

7. 幼弱期ストレスにより生じるグルタミン酸受容体発現量の変化

戸谷秀太郎, 高鶴 裕介, 天野 出月

鯉淵 典之 (群馬大院・医・応用生理学)

母子乖離 (Maternal-deprivation; MD) マウスは慢性ストレス障害の研究において有用なモデルの一つである。MD マウスを用いた研究ではこれまでに、ストレス関連ホルモンの分泌異常や情動に関連する領域 (海馬、扁桃核、前頭前野など) における神経形態異常が報告されている。また、発表者らのこれまでの研究により、情動

とは直接関係のない体性感覚野領域においてもシナプスの不安定化が起こっており、知覚過敏症がみられることがわかっている (Takatsuru et al., 2009)。しかしながら、これらの背景にある分子メカニズムについては不明な点が多い。そこで、発表者らは、分子生物学的手法を中心に、MD マウスで見られたシナプス不安定化の原因について研究を続けている。MD マウスは生後 2 日目から 14 日目まで、1 日 3 時間、仔マウスを母親から離すことで作成し、生後 6–10 週令で実験を行った。In vivo microdialysis 法を用いた研究で、MD マウスの体性感覚野では興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の過剰放出が起こっていることがわかった。また、MD マウスに対してシナプス可塑性変化を誘発するような急性ストレス刺激を加えた場合、グルタミン酸受容体の各サブユニットの発現量が対象群マウスと異なることが、ウェスタンブロッティング法を用いたタンパク定量でわかった。以上の結果により、MD マウスでは、慢性ストレスによってグルタミン酸系神経回路に分子レベルで異常が生じていることがわかった。今後、グルタミン酸サブユニット特異的な治療薬を開発することによって、慢性ストレスにともなう精神疾患の治療法が開拓できる可能性が示唆された。

8. Health Effects of Aruk Rice in Diabetic Model Mice

Dian Kartika Sari,^{1,2} Novian Febiyanto,^{1,2}

Irma Melyani Puspitasari,¹ Ardini S.

Raksanagara,² Dewi M.D. Herawati,²

Deni K. Sunjaya,² Chiho Yamazaki,¹

Satomi Kameo¹ and Hiroshi Koyama¹

(1 Department of Public Health, Gunma University Graduate School of Medicine)

(2 Universitas Padjadjaran, Faculty of Medicine, Indonesia)

【Introduction】 Type 2 diabetes is becoming a major health concern nowadays. It is imperative to evaluate certain food effects on glycemic response in order to search alternative diet for diabetes. “Aruk rice” is a traditional food in Indonesia made from cassava and usually consumed as rice substitute. The starch of “aruk rice” can be expected to control diabetes. Here we investigated health effects of “aruk rice” on type 2 diabetes. **【Methods】** KKAY male mice (6 weeks old) were fed with high fat diet (HFD; 35% fat) in order to make them diabetic. After 2 weeks, the mice were divided into two groups (n=10). The 1st group was continually fed HFD with cornstarch as carbohydrate source (control group), whereas the 2nd group was fed HFD with “aruk rice” as

carbohydrate source (“aruk” group). These different diets were given for 4 weeks. Food intake, body weight and blood glucose were measured weekly. Other measurements; fasting insulin, adiponectin, etc. were assessed at the end of experimental period. **【Results and Discussion】** The food intake, weight gain and non-fasting blood glucose were almost similar in both groups. The fasting blood glucose and insulin levels of control group tended to be higher than “aruk” group ($p=0.478$; $p=0.221$). The AUC for blood glucose of “aruk” group was likely to be smaller ($p=0.701$) and adiponectin level was apt to be lower ($p=0.702$) than control group but statistically not significant. Based on HOMA-IR and QUICKI calculation, mice fed “aruk rice” tended to less insulin resistant ($p=0.329$) and more insulin sensitive ($p=0.461$) than mice fed cornstarch. “Aruk” group had strong trend to have higher GPx activity ($p=0.093$) and selenium concentration ($p=0.535$ for plasma; $p=0.346$ for liver) than control group. In this study the experimental diet was only given for 4 weeks, so that the efficacy might not be enough to result in significant effect on the variables measured. Also, inadequate sample size may lessen the power analysis to detect statistical differences. However, the data demonstrates that “aruk rice” has tendency to have more benefits in glycemic and antioxidant features compare to cornstarch. So, it is possible to develop “aruk rice” as the alternative diet for diabetes control.

9. Selenium Enrichment in Mung Bean Sprouts

Rusiati,^{1,2} Deni K. Sunjaya,² Irvan Afriandi,²
Dewi M.D. Herawati,² Chiho Yamazaki,¹
Satomi Kameo¹ and Hiroshi Koyama¹

(1 Department of Public Health, Gunma
University Graduate School of Medicine)

(2 Universitas Padjadjaran, Faculty of
Medicine, Indonesia)

【Introduction】 Selenium (Se) is an essential nutrient that is important to human nutrition and health. Mung bean sprouts, daily consumed by Indonesian people, are vegetables containing high vitamins, minerals, and phytochemicals that are easy to be cultivated but contain small amounts of selenium. It is expected to increase its nutritional value and health benefit if these sprouts are enriched with Se. This study aims to evaluate the Se accumulation in Se enriched mung bean sprouts. **【Methods】** Mung beans were cultivated in three conditions; 1)

beans were soaked for one night (12 hours) in Se solutions as sodium selenite with concentrations: 1.0, 5.0, or 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ then moisturized twice a day (morning and evening) with selenite solution. 2) Beans were soaked for one night in 1.0, 5.0, or 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sodium selenite then moisturized twice a day with tap water. 3) Beans were soaked for one night in tap water then moisturized twice a day with 1.0, 5.0, or 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sodium selenite. Cultivation was done at 25°C for 5 days. After harvested, the sprouts were washed, put into plastic bags and stored at -80°C until extraction. Before measured by using modification of Watkinson method, mung bean sprouts were frozen with liquid nitrogen then grinded to make them homogenous. **【Results and discussion】** Soaking or moisturizing with sodium selenite increased the total Se content in mung bean sprouts. The result showed that mung bean sprouts soaked and moisturized with Se solution had the highest Se concentration (mean 0.51 $\mu\text{g}/\text{gr}$, 2.58 $\mu\text{g}/\text{gr}$ or 5.19 $\mu\text{g}/\text{gr}$ Se from 1.0, 5.0, or 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sodium selenite, respectively). Soaking these sprouts with Se in the beginning of cultivation period did not increase much Se concentration because the bean is morphologically still covered by hard layer of seed coat that might prevent transportation of Se into the bean. However, soaking is important process in cultivating sprouts. In addition, compared to other sprouts enriched with 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sodium selenite reported previously, mung bean sprouts did not accumulate high Se but it is adequate to fulfill Se recommended dietary allowance for female (26 μg), male (34 μg) and Se supplementation (200 $\mu\text{g}/\text{day}$).

10. 関節リウマチ患者における骨質の検討

米本由木夫, 岡部 興一, 金子 哲也
大倉 千幸, 小林 勉, 高岸 憲二

(群馬大院・医・整形外科)

【目的】 近年、骨密度と独立した骨折のリスク因子として骨質の存在が注目されている。ペントシジンやホモシステインは代表的な骨質マーカーであり、関節リウマチ患者ではしばしば高値を示すと報告されている。今回、骨質マーカーと生物学的製剤の有無、疾患活動性との関連につき検討を行った。**【方法】** 対象は当科でペントシジン及びホモシステインを測定した関節リウマチ患者 88 例のうち、腎機能障害や糖尿病患者を除いた 73 例。血中ペントシジン、血中ホモシステイン、intact PINP, TRACP-5b, CRP, ESR, MMP-3, DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI, SDAI, 腰椎及び大腿骨近位 BMD を測定し

た。生物学的製剤使用例 (Bio 群), 非使用例 (non Bio 群) でそれぞれ比較を行った。また, 炎症マーカー, 疾患活動性, 骨粗鬆症薬と骨質マーカーの関連についても検討を行った。【結 果】 DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI, SDAI は Bio 群で有意に低値であった。腰椎及び大腿骨近位 BMD や骨代謝マーカーである intact PINP, TRACP-5b には両群間に差は認めなかった。しかし, ペントシジン, ホモシステインは Bio 群で有意に低値であった。ペントシジンは炎症マーカーCRP, ESR や疾患活動性特に CDAI, SDAI と強い正の相関を認めた。ホモシステインは疾患活動性と相関は認めなかった。ビスフォスフォネートや SERM の使用とペントシジン, ホモシステインの関連は認めなかった。【考 察】 本検討では bio 群は non bio 群に比べ骨密度, 骨代謝マーカーでは差はなかったが, 骨質マーカーで有意な差を認めた。RA 患者への生物学的製剤治療は疾患活動性を改善させるだけでなく, 骨質を改善し骨折のリスクを減少させることが期待できると考えられた。

11. TCPC 術後不整脈に対するカテーテルアブレーションの経験

池田健太郎,^{1,2} 豊原 啓子,¹ 泉 岳¹

竹内 大二,¹ 庄田 守男,³ 中西 敏雄¹

(1 東京女子医科大学循環器小児科)

(2 群馬大院・医・小児科学)

(3 東京女子医科大学循環器内科)

【背 景】 TCPC (total cavopulmonary connection) により従来の APC (atriopulmonary connection) -Fontan と比較して不整脈の合併は著明に減少したが, TCPC 術後患者に上室性頻拍を認めた場合, カテーテル治療を行うための心房へのアプローチが限定される。【目 的】 TCPC 術後にカテーテルアブレーションを行った症例を後方視的に検討し, その有効性と問題点を明らかにすること。【対 象】 2008 年 4 月～2013 年 1 月の間東京女子医科大学病院においてカテーテルアブレーションを行った TCPC 術後 6 症例。【結 果】 基礎疾患は両大血管右室始 3 例, heterotaxy syndrome 3 例。TCPC の方法は extracardiac conduit 1 例, intra atrial conduit 2 例, lateral tunnel 3 例。頻拍の種類は心房頻拍 3 例, 心房粗動 2 例, 房室回帰性頻拍 1 例。カテーテル時年齢は 12-30 歳 (中央値 14 歳), TCPC からカテーテルまでの年数は 5-23 年 (中央値 11 年)。心房へのアプローチは 4 例で Brockenbrough を施行, fenestration 1 例, baffle leak 1 例。6 例中 5 例 (83%) で成功認め, 2 例 (40%) に再発を認めた (観察期間 1-54 カ月)。Brockenbrough は心腔内エコーを併用することにより安全に行うことができ, Brockenbrough の前後で明らかなチアノーゼの増悪を認めた症

例はなかった。【結 語】 TCPC 術後であっても Brockenbrough 法等を用いることにより上室性頻拍に対するカテーテルアブレーションが可能である。

12. 本邦小児におけるインパルスオシロメトリー法を用いた呼吸抵抗の基準値

萩原 里実,¹ 望月 博之,² 村松 礼子¹

小山 晴美,¹ 小林 徹,³ 坂本なほ子⁴

滝沢 琢己,¹ 荒川 浩一¹

(1 群馬大院・医・小児科学)

(2 東海大学医学部小児科学)

(3 Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children)

(4 国立成育医療研究センター 成育疫学研究室)

【背景と目的】 現在, 小児喘息では気道炎症をターゲットとした治療法が提唱され, 吸入ステロイドを中心とした抗炎症薬が治療の基本となっている。最近では, 中枢気道よりも末梢気道の炎症が喘息病態に強く寄与すると考えられるようになっており, その評価を出来るだけ正確に行うことが要求されている。Impulse Oscillometry (以下, IOS) 法は, 安静呼吸下において末梢成分と中枢成分の呼吸抵抗を区別して測定することが可能な方法であり, しかも非侵襲的である。IOS の小児の基準値について, 近年, 複数の国から報告されているが, 本邦では正常小児における大規模な調査はなされていない。今回, 本邦小児における基準値を求めることを目的に研究を行った。【方 法】 2008 年から 2009 年に群馬県内の一地区にある小中学校の全生徒を対象に IOS (MS-IOS; Jaeger 社) を用い呼吸抵抗を測定した。ATS/DLD を基に作成したアンケート調査を用いて, 「これまでに医師から喘息の診断を受けている」および「今までに 3 回以上の喘鳴の既往がある者」を喘息群とし, それ以外を非喘息群とした。肥満は, それ自体で呼吸抵抗に影響を及ぼすため, 基準値を作成する集団から除外した。統計解析は, 小児の基準値を作成する方法として WHO で推奨されている LMS 法を用いた。【結 果】 検査を行った 796 名から, 喘息群 (190 名) および検査が規定通りに行えなかった症例 (32 名), さらに BMI $\geq$ 25 (37 名) の肥満群を除いた 537 名の検査結果から基準値をもとめた。呼吸抵抗は, 身長が高くなるにつれて低下していた。【結 論】 本邦小児における IOS 法を用いた呼吸抵抗の基準値を作成した。小児では, 呼吸抵抗値の評価を行う場合, 身長を考慮した基準値を用いて判定する必要があると考えられる。

13. 尿中LTE₄と呼気NOによる小児気管支喘息の炎症状態の評価

ソロンゴ オロソー, 滝沢 琢己

荒川 浩一 (群馬大院・医・小児科学)

気管支喘息の気道炎症には、炎症細胞から放出されるロイコトリエン (LT) などの種々の炎症性メディエーターが関与し、尿中LTE₄は気道炎症のバイオマーカーとなりうる。一方、呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) も気道炎症の状態を反映するバイオマーカーとして注目されている。我々は症状が安定している学童期喘息児でのバイオマーカー測定の意義を明らかにする目的で、FeNO 値、尿中LTE₄や呼吸機能を検討した。群馬大学附属病院および関連病院に通院中で、C-ACTが20点以上の間欠～中等症の喘息児で同意の得られた57名 (平均年齢11歳4ヶ月、男児44名) を対象にし、通常診療で行っているFeNO、呼吸機能検査、合併するアレルギー疾患、治療内容および尿中LTE₄について検討した。コントロールされている小児喘息患者において、FeNO高値群が少なからず存在した。これらの患児のFeNO高値の理由とは明らかではないが、興味深いことに尿中LTE₄と負の相関関係を認めた。一方、尿中LTE₄はヒスタミンH1受容体拮抗薬投与群でより高値であり、アトピー合併喘息では高値となる可能性が示唆された。

14. 環境感知応答システムに依存した腸管出血性大腸菌O157のホスホマイシン抵抗性と炭素源獲得のトレードオフ

倉林久美子,¹ 平川 裕子,³ 谷本 弘一³

富田 治芳,^{2,3} 平川 秀忠¹

(1 群馬大・先端科学者育成ユニット)

(2 群馬大院・医・細菌学)

(3 群馬大院・附属・薬剤耐性菌実験施設)

ホスホマイシンは、大腸菌などによって惹き起こされる尿路感染症の治療薬として古くから用いられてきた。この抗菌薬の特徴は、グラム陰性、陽性問わず広範囲な抗菌スペクトルを持ち、さらに他の抗生物質と交叉耐性を持たないことが知られている。近年、これまで尿路感染症の治療薬として中心的に用いられてきたβ-ラクタムやキノロン剤に対する耐性菌の広がりが問題となっていることから、ホスホマイシンの有用性が再検討されつつある。加えて、食中毒起因菌の1つである腸管出血性大腸菌O157の感染症に対して、ホスホマイシンの初期投与が溶血性尿毒症症候群 (HUS) の発症リスクを低下させるという報告もある。私たちは、大腸菌群とホスホマイシン抵抗性との関係を調べていた過程で、二成分情報伝達系がO157のホスホマイシン抵抗性に関与していることを発見した。二成分情報伝達系は、細菌が保持し

ている環境感知応答システムであり、様々な環境変化を感知するセンサー蛋白質とセンサーからの情報に応じて下流の遺伝子群の発現を誘導する転写制御因子レスポンスレギュレーターからなる。私たちは、そのうちの一つCpxAR (AがセンサーでRがレギュレーター) を不活化させるとO157のホスホマイシンに対する抵抗性が増強することを見出した。ホスホマイシンはグルコース6リン酸とグリセロール3リン酸輸送体によって細胞内に取り込まれるが、CpxAR不活化株ではこれらの輸送体の発現レベルが大きく低下しており、そのためホスホマイシン取り込み能も低下していた。しかしこの株は、グルコース6リン酸とグリセロール3リン酸自体の取り込み能力も低下しているため、炭素源を上記の化合物とした最小培地では生育が遅延した。O157はある種の環境変化に応じて、輸送体の発現量を変化させることにより、ホスホマイシン抵抗性と炭素源獲得のバランスをとっているのかもしれない。

15. SIRPαによる脾臓T細胞の恒常性の調節

橋本 美穂,¹ 齊藤 泰之,² 金子 哲也²

大西 浩史,¹ 草刈 伸也,² 小谷 武徳³

村田 陽二,³ 岡澤 秀樹,³ 的崎 尚³

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大・生調研・バイオシグナル分野)

(3 神戸大学大学院医学研究科シグナル統合学分野)

SIRPα (Signal regulatory protein α) は、樹状細胞やマクロファージに発現する膜タンパク質であり、その細胞外領域のリガンドである膜タンパク質CD47と相互作用し、細胞間相互作用シグナルCD47-SIRPα系を構成する。今回我々は、SIRPα遺伝子改変 (MT) マウスの脾臓において、白脾髄の縮小と、CD4陽性T細胞数の減少を見出した。さらに、脾臓T細胞領域の間質細胞が産生するケモカインであるCCL19およびCCL21、サイトカインであるIL-7の遺伝子発現量の減少も見出した。同様の所見は、SIRPαのリガンドであるCD47のノックアウトマウスでも認められたことより、CD47-SIRPα系が、T細胞の恒常性維持に関与する可能性が考えられた。また、SIRPαのMTと野生型 (WT) マウスの間で骨髄キメラマウスを作成し解析したところ、MTの骨髄を移植したWTマウス (MT→WT) の脾臓では、WTの骨髄をWTマウスに移植したコントロールマウス (WT→WT) やWTの骨髄を移植したMTマウス (WT→MT) と比べて、リンパ濾胞の顕著な縮小がみられ、脾臓におけるCCL19、CCL21、CXCL13およびIL-7の遺伝子発現量も有意に減少していた。つまり、血球側のSIRPαがT細胞の恒常性維持に重要であることが示唆された。一方、

WT → MT マウスの脾臓でも CCL19 および CCL21 遺伝子発現量がコントロールマウスと比較して有意に低下していたことから、これらの発現調節には、非血球側の $\text{SIRP}\alpha$ も関与している可能性が示された。さらに、 $\text{SIRP}\alpha$ MT マウスの脾臓のリンホトキシン (LT) リガンドやレセプターの発現減少、LT 刺激による下流シグナルの応答性の低下から、 $\text{SIRP}\alpha$ は LT シグナルに関与し、ケモカインの発現調節を介して、T 細胞の恒常性維持に係わる可能性が考えられた。

16. 南米型トリパノソーマ感染細胞におけるオートファゴソーム形成と関連タンパク質の解析

高橋千由紀,¹ 畑生 俊光,² 嶋田 淳子¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 岡山大学大学院環境生命科学研究科)

Trypanosoma cruzi はシャーガス病をおこす寄生原虫で、世界で約 800 万人が感染しているが、本原虫の生物学的性質については不明な点が多い。これまでに、我々は本原虫感染細胞においてオートファジー関連タンパク質である LC3 の発現が上昇することを見出した。オートファジーは細胞内のタンパク質分解や病原体排除機構として機能し、オートファゴソームという膜構造によって実行される。しかし本原虫感染細胞では原虫が排除されないことから、宿主オートファジーが正常に機能していない可能性がある。そこで我々はマーカータンパク質である syntaxin (Stx) 17 に着目し、原虫感染とオートファゴソーム形成との関連性を解析する目的として、本研究を行った。

【方 法】 ヒト繊維肉腫細胞 HT 1080 を宿主として *T. cruzi* を感染させ、3 日後に感染および非感染細胞をパラホルムアルデヒドで固定し、Alexa 標識抗 Stx 17 抗体と FITC 標識抗 LC3 抗体とヘキスト 33342 で三重染色した。またグルコース飢餓によりオートファジーを誘導し、同様に三重染色し、蛍光顕微鏡による画像解析を行った。

【結果と考察】 定常状態の非感染細胞をコントロールとし、LC3 と Stx 17 の蛍光強度を定量、比較した。LC3 は定常状態、飢餓状態の感染細胞で顕著に蛍光強度が上昇した。一方、Stx 17 は飢餓状態の非感染細胞および感染細胞で蛍光強度が上昇したが、定常状態の感染細胞では顕著な上昇はみられず、LC3 と異なる挙動を示した。LC3 はオートファゴソームやその前段階である隔離膜に局在するため、感染細胞では隔離膜およびオートファゴソームが増加していると考えられる。一方、Stx 17 は隔離膜には局在せず、完全なオートファゴソームのみに局在するため、感染細胞では隔離膜は増加したが、完全なオートファゴソームの形成が抑制されているのではないかと考えられる。

17. ネズミマラリア感染臓器におけるスカベンジャー受容体の発現解析

宮下 大地,¹ 畑生 俊光,² 嶋田 淳子¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 岡山大学大学院環境生命科学研究科)

熱帯熱マラリアは早期に適切な治療が行われない場合、重症化し患者は死亡する。この重症化の理由の 1 つとして、宿主血管内皮細胞に原虫感染赤血球 (pRBC) が接着し血管を閉塞することが知られている。我々はこの接着反応に関与する宿主側分子としてスカベンジャー受容体 (SR) に着目した。今回、ネズミマラリア感染モデルを用いて、各臓器における SR の遺伝子発現および組織局在の解析を行った。

【方 法】 マウス (C57/BL6) にネズミマラリア原虫 *Plasmodium berghei* ANKA (PbANKA) を感染させ、感染 0, 3, 7 日目に脳、心臓、肺、肝臓、脾臓を摘出した。これらの臓器から RNA を抽出、RT-PCR とリアルタイム PCR 法で SR-A, SRCL, MARCO, CD36 の 4 種類の SR について遺伝子発現を解析した。また、臓器から凍結組織切片を作製、レーザーマイクロディセクション (LMD) 法で血管と周囲組織を収集し、組織での遺伝子発現解析を行った。同時に免疫蛍光染色法を用いて SR の組織局在解析を行った。【結果・考察】 pRBC に対する主要接着因子である CD36 遺伝子はすべての臓器で恒常的な発現が観察された。SR-A, SRCL, MARCO はマラリア原虫感染により肺、肝臓、脾臓で遺伝子発現が上昇し、特に肝臓で MARCO の遺伝子発現上昇が顕著であった。LMD 法では、MARCO は感染 7 日目の肺と肝臓の実質組織で遺伝子発現が上昇し、脾臓の血管で遺伝子発現の上昇が観察された。免疫蛍光染色法でも MARCO は感染 7 日目の肝臓実質組織で発現が見られた。肺では肺胞壁で血管内皮およびマクロファージに発現しており、脾臓では白脾髄で血管内皮細胞に、赤脾髄でマクロファージに発現が観察された。以上より、SR 遺伝子は臓器の種類によって、発現に違いが認められた。特に MARCO は、臓器内の発現組織により、担う役割が異なると推察される。

18. 乳癌, とくに TNBC における Aquaporin の発現

半田 正,¹ 古谷 未央,² 井出 宗則¹
瀬川 篤記,¹ 佐野 孝昭,¹ 堀口 淳³
福田 利夫,⁴ 小山 徹也^{1,2}

- (1 群馬大院・医・病理診断学)
- (2 群馬大医・附属病院・病理部)
- (3 群馬大院・医・臓器病態外科学)
- (4 群馬大院・保・生体情報検査科学)

【目 的】 Triple negative breast cancer (以下 TNBC) はホルモンレセプター, HER2 陰性乳癌で, その薬物療法抵抗性から現在では様々な研究がなされている. その一つとして水チャンネル蛋白であるアクアポリン (Aquaporin: AQP) との関係が報告された. 本研究ではこれまで Basal-like での発現が報告されている AQP1 に, 種々の乳癌での発現が報告されている AQP3,5 を加えて TNBC を含む乳癌での発現分布の差異, 予後因子との関係について検討した. 【対象と方法】 群馬大学医学部附属病院にて 2001~2010 年までに診断報告された乳癌 130 例のホルマリン固定・パラフィン包埋された材料を使用し, 免疫組織化学的手法で解析した. 【結 果】 AQP1 では, 正常乳管上皮細胞で発現せず, 乳癌細胞で発現が増加した. 組織亜型の浸潤性乳管癌の中では, 乳頭腺癌は 1 例のみの発現であった. また, ホルモン非依存性乳癌, TNBC, 核異型度 3 で高発現し, 細胞増殖活性が高い傾向であった. AQP3 では, 正常乳管上皮細胞に比べ乳癌細胞で発現が増加した. AQP5 では, 正常乳管上皮細胞に比べ乳癌細胞で発現が増加した. また, ホルモン非依存性乳癌, TNBC, 核異型度 3 で高発現し, 細胞増殖活性が高い傾向であった. AQP1, 5 両者陽性症例では, Basal-like, 核異型度 3 で多く見られた. 【結 論】 AQP3 は乳癌に広く発現し, AQP1 と AQP5 は TNBC, 特に Basal-like, 高核異型度群で発現するという特徴が示唆された.

19. 胎盤での Cathepsin 遺伝子発現制御における IRE1 α および XBP1 の役割

岩脇 隆夫,^{1,2} 及川 大輔¹

- (1 群馬大・先端科学者育成ユニット)
- (2 理化学研究所 基幹研究所)

【背景・目的】 IRE1 α は小胞体ストレスに反応して XBP1 mRNA のスプライシングを誘導する分子である. そのスプライシングを受けた XBP1 mRNA から翻訳されるタンパク質は転写因子としての機能をもつ. ノックアウトマウスや生体イメージングの解析から IRE1 α および XBP1 が胎盤の形成において必須の分子であることも明らかになっている. しかし, これら IRE1 α および XBP1 の胎盤形成における分子機能の詳細はまだ解って

いない. そこで本研究の目的は同じく胎盤の形成に重要な Cathepsin 遺伝子の発現制御に対する IRE1 α 活性および XBP1 活性の影響を調査することである. 【方法】 マウス胎盤由来細胞株を用いて小胞体ストレス条件下や IRE1 α および XBP1 の過剰発現下での Cathepsin 遺伝子の発現レベルを PCR 法とルシフェラーゼレポーターアッセイ法により調査した. また IRE1 α および XBP1 欠損マウス由来の胎盤を用いて Cathepsin 遺伝子の発現レベルを PCR 法とマイクロアレイ法により調査した. 【結 果】 Cathepsin 遺伝子のうち Cts7 および Cts8 とよばれるものの発現レベルがマウス胎盤由来細胞株において小胞体ストレス時に上昇した. また IRE1 α および XBP1 の過剰発現下でも Cts7 および Cts8 の発現レベルはプロモーター活性依存的に高まった. 逆に IRE1 α および XBP1 欠損マウス由来の胎盤における Cts7 および Cts8 の発現レベルは野生型マウスの胎盤に比べ半分以下にまで低下していた. プロモーターの段階的な短縮により XBP1 応答性エレメントを探したところ Cts7 および Cts8 共に転写開始点の上流 100bp 付近に 2 つあることがわかった. 【考察・結論】 胎盤において IRE1 α は XBP1 の転写因子としての機能を介し, Cts7 および Cts8 遺伝子の発現を活性化している.

20. 強皮症の皮膚線維化におけるノルエピネフリンの役割

上原 顕仁, 山田 和哉, 内山 明彦
荻野 幸子, 横山 洋子, 竹内 裕子
石川 治, 茂木精一郎

(群馬大院・医・皮膚科学)

ノルエピネフリンは, 寒冷刺激やストレスによって産生され, レイノー現象の病態に関与することが知られているが, 強皮症の皮膚線維化における役割は不明である. 本研究は強皮症の皮膚線維化におけるノルエピネフリンの役割を解明することを目的とした. 強皮症の線維化に関与すると推定されている IL-6 について, 健康人及び強皮症患者由来の皮膚線維芽細胞を用いて検討を行った. ノルエピネフリン刺激によって線維芽細胞から, 濃度, 時間依存性に IL-6 産生がみられ, 強皮症由来線維芽細胞では正常由来と比べて亢進していた. また, α アドレナリン受容体作動薬であるオキシメタゾリン刺激では IL-6 産生はみられず, β 受容体作動薬であるイソプロテレンオール刺激では IL-6 産生がみられた. 他方, β 受容体阻害剤であるプロプラノロール処理によってノルエピネフリンによる IL-6 産生が抑制された. これらの結果より, ノルエピネフリン刺激による IL-6 産生は, 主に β 受容体を介することが示唆された. また, 細胞内シグナルについて検討を行い, ERK のリン酸化がノルエピネフ

リンによる IL-6 産生を制御することを明らかにした。さらに、強皮症由来線維芽細胞において、ノルエピネフリン刺激による IL-6 産生はエンドセリン-1 刺激によって相加効果を示した。ノルエピネフリン刺激によって、線維芽細胞の増殖能は亢進し、特に、強皮症由来線維芽細胞では正常由来より亢進していた。以上、ノルエピネフリンが線維芽細胞上の β 受容体を介して IL-6 産生や増殖能の増加を引き起こし、これらの反応が強皮症由来線維芽細胞では亢進していることから、ノルエピネフリンが強皮症の線維化に関与することが示唆された。寒冷やストレス回避することが末梢血管障害の予防だけではなく、皮膚硬化の予防にもつながることや、強皮症の皮膚硬化が寒冷刺激を受けやすい四肢末端より始まる原因としてこれらの機序が関与している可能性がある。

21. 創傷治癒における MFG-E8 による血管新生の制御

内山 明彦, 山田 和哉, 上原 顕仁

荻野 幸子, 竹内 裕子, Mark C. Udey

石川 治, 茂木精一郎

(群馬大院・医・皮膚科学)

分泌蛋白質 MFG-E8 は、アポトーシス細胞貪食能、腫瘍免疫制御能など様々な機能の制御に関わっている。我々は、マウスに移植した悪性黒色腫内において、ペリサイトが MFG-E8 の主要な産生細胞であること、また MFG-E8 がインテグリンと PDGF β 受容体シグナルの制御を介して腫瘍血管新生を促進させることを明らかにした。しかし、皮膚創傷治癒において MFG-E8 による血管新生の制御機構は不明である。今回、我々は、皮膚創傷治癒の制御における MFG-E8 の役割について検討した。

初めに正常皮膚における MFG-E8 の局在について検討した。マウス、ヒトいずれにおいても MFG-E8 は血管周囲に多く発現し、特に α SMA 陽性ペリサイトに多く局在していた。次に、創傷治癒過程における MFG-E8 の発現の変化、局在について免疫染色とリアルタイム PCR 法で検討した。MFG-E8 は皮膚欠損作製後 4 日目より発現が増加し、特に 7 日目で高く発現がみられた。さらに、MFG-E8 は肉芽組織の中にびまん性発現しており、特に血管周囲に高く発現していた。次に、創傷治癒における MFG-E8 の役割を解析するために、MFG-E8 の WT, KO マウスを用いて皮膚創傷治癒を比較検討した。MFG-E8 KO マウスの創傷治癒は WT と比較して遅延し、KO マウスでは肉芽組織内の血管量も低下していた。ヒト肉芽組織内における MFG-E8 の発現を調べたところ、通常肉芽は、線維化した肉芽と比較して多数の血管を含んでおり、MFG-E8 の発現も亢進していた。

以上の結果より、MFG-E8 は肉芽組織内において発現が増加し、血管新生を促して創傷治癒を促進させること

が示唆された。MFG-E8 の機能異常が糖尿病性潰瘍や褥瘡などの難治性潰瘍の病態に関連する可能性も示唆され、治療への応用も期待できる。

22. 間葉系幹細胞による悪性黒色腫の腫瘍血管新生の制御

山田 和哉, 内山 明彦, 上原 顕仁

荻野 幸子, 横山 洋子, 竹内 裕子

石川 治, 茂木精一郎

(群馬大院・医・皮膚科学)

我々は、これまでにマウスに移植した悪性黒色腫細胞の腫瘍形成過程において、血管周皮細胞が分泌蛋白質 MFG-E8 の主要な産生細胞であること、そして分泌された MFG-E8 が血管周囲に局在し、腫瘍血管新生を促進させることを明らかにした。近年、ヒトの血管周皮細胞の中に間葉系幹細胞 (MSC) が含まれること、腫瘍において MSC は血管周囲に局在して腫瘍血管新生を促進させることが知られている。そこで、本研究では、MSC による腫瘍血管新生の制御における MFG-E8 の役割を明らかにすることを目的とした。まず、マウス骨髓細胞より MSC を誘導し、MFG-E8 が高発現していることを確認した。次に、MFG-E8 WT および KO マウスの骨髓より MSC を誘導し、発現マーカーについて検討したところ明らかな違いは見られなかった。MSC による腫瘍の成長と血管新生の促進効果における MFG-E8 の役割を検討するために MFG-E8 WT および KO マウス骨髓由来 MSC と悪性黒色腫細胞を共にマウスに移植し、腫瘍の大きさ、腫瘍内血管量を比較検討した。さらに、MSC はマウスに移植する前に低酸素条件下での培養を行った。その結果、MSC は悪性黒色腫の成長と血管新生を促進させた。さらに、低酸素処理した MSC は正常酸素処理と比べて腫瘍の成長と血管新生を促進させた。MFG-E8 KO マウス由来 MSC では、WT マウス由来 MSC と比べて、これらの効果が低下していた。in vitro では、低酸素処理によって MSC の MFG-E8 産生量が増加すること、正常および低酸素処理において MFG-E8 KO マウス由来 MSC における VEGF と ET-1 の発現や増殖能が低下することを明らかにした。これらの結果より、MFG-E8 は、低酸素処理により MSC からの VEGF や ET-1 産生を正に制御し、悪性黒色腫の血管新生を亢進させることが示唆された。また、ヒト悪性黒色腫においても MFG-E8 は血管周皮細胞に多く発現が見られることを見出し、ヒトにおいても MFG-E8 が MSC の制御を担っている可能性が示唆された。これらの成果から、MFG-E8 を標的とした癌治療への応用が期待できる。

23. 急性骨髄性白血病における microRNA29 family とその前駆体 primary microRNA29 および Mcl-1 の発現

金子 文香,¹ 半田 寛,² 増田 裕太¹
須田いつみ,¹ 岩崎 篤史,¹ 大宮 千春¹
神谷 明,¹ 新田 恭浩,¹ 齋藤 貴之¹
村上 博和¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大医・附属病院・血液内科)

【目的】 microRNA (miR) は、19～25 塩基長の ncRNA で、他の mRNA の発現調節機能を有する。Mcl-1 は抗アポトーシス機能を示す蛋白質であり、miR29 family の標的である。Mcl-1 過剰発現が癌の再発時に見られることや予後不良因子であることが報告されているため、我々は AML における Mcl-1 と miR29 family, pri-miR29 の発現を検討した。【方法】 55 名の AML 患者の骨髓単核球より miR と RNA を抽出し、それらを正常核型 18 例、CBF 白血病 7 例、APL9 例、複雑核型 21 例に分類し、miR29a/b/c, pri-miR29a/b-1, Mcl-1 mRNA 発現量を正常対照 17 例と比較し検討した。【結果】 AML 全体の miR29b, c, pri-miR29 平均発現量は (1.05 ± 0.642 , 1.14 ± 0.647 , 515 ± 98.4) と正常対照群 (13.3 ± 10.8 , 10.8 ± 9.15 , 2416 ± 1722) より有意に低値であった ($p < 0.05$)。核型別の発現量比較では miR29a は、正常核型 (1.64 ± 1.72) および複雑核型 (0.693 ± 0.465) において、正常対照 (14.0 ± 13.2) より有意に低値であった ($p < 0.05$)。miR29b は、正常核型 (1.06 ± 1.11)、APL (0.513 ± 0.619)、複雑核型 (0.888 ± 1.25) において、正常対照 (13.3 ± 15.8) より有意に低値であった ($p < 0.05$)。miR29c は、正常核型 (0.858 ± 0.650)、APL (0.461 ± 0.610)、複雑核型 (1.17 ± 1.245) において、正常対照 (10.8 ± 9.15) より有意に低値であった ($p < 0.05$)。APL は miR29a, CBF は miR29a, b, c において正常対象と有意な差は見られなかった。各群間では miR29 family, pri-miR29, Mcl-1 mRNA の発現量に有意な差を認めなかった。miR29b と Mcl-1, および miR29c と Mcl-1 間に負の相関が見られた ($r = -0.351$, $r = -0.305$) ($p < 0.05$)。【結論】 miR29 family の発現は正常対照より低く抑制されており、各群間で有意な差は見られなかった。よって miR29 family の発現低下は AML に共通することが推測される。また、miR29b/c の発現量と Mcl-1 の発現量に負の相関が認められたことは、miR29b/c が Mcl-1 の発現を低下させている事を示唆している。

24. 急性骨髄性白血病における Common Fragile Site 遺伝子, WW domain-containing oxidoreductase (WWOX) と, RAS association domain family protein A (RASSF1A) のメチル化

須田いつみ,¹ 半田 寛,² 金子 文香¹
増田 裕太,¹ 岩崎 篤史,¹ 大宮 千春¹
神谷 明,¹ 新田 恭浩,¹ 齋藤 貴之¹
村上 博和¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大医・附属病院・血液内科学)

【目的】 WW domain-containing oxidoreductase (WWOX) は様々な癌でプロモーター領域のメチル化が観察されている。RAS association domain family protein A (RASSF1A) はがん抑制遺伝子で、メチル化異常は成人の多くの腫瘍で報告されている。そこで我々は、メチル化特異的 PCR 法を用いて WWOX, RASSF1A のメチル化と急性骨髄性白血病との関連について検討した。【方法】 AML 患者 67 名、対照として顕微鏡的に骨髓に浸潤のない 23 例の悪性リンパ腫患者と、正常成人の末梢血から採取した 20 例の単核球細胞から DNA を抽出し、メチル化特異的 PCR によって WWOX のプロモーター領域, exon1 および RASSF1A プロモーター領域のメチル化を解析した。【成果・結果】 WWOX プロモーターのメチル化は、AML の 67 例中 13 例、対照骨髓の 23 例中 3 例、正常末梢血単核球 20 例中 1 例認められた。染色体型で分類すると正常核型では 21 例中 3 例、複雑核型では 22 例中 3 例、APL では 8 例中 3 例、CBF-AML では 5 例中 2 例認められた。MDS から移行した AML では 16 例中 2 例認められた。WWOX exon 1 において、AML の 67 例中 24 例、対照の 10 例中 9 例、正常末梢血単核球 17 例中 3 例認められた。正常核型では 21 例中 6 例、複雑核型では 22 例中 7 例、APL では 8 例中 6 例、CBF-AML では 5 例中 3 例認められた。MDS から移行した AML では 16 例中 7 例見られた。一方 RASSF1A のメチル化は、AML 67 例全てで認められなかった。【結論】 AML では 67 例中 13 例 (19%) と多発性骨髄腫 165 例中 58 例 (35%) と比較し WWOX プロモーターのメチル化頻度は低く、WWOX と AML 発症との関連は薄いことが示唆された。RASSF1A プロモーターのメチル化は、MM165 例中 63 例 (38%) と比較し、AML においては全く認められず、WWOX と同じように非常に起こりにくいことが判明した。MDS や AML では別の遺伝子領域のメチル化が高頻度におこっており、発がんにおいては別の領域のメチル化が関与していることを示唆している。

25. 多発性骨髄腫における8p11領域遺伝子 FGFR1, WHSC1L1発現の検討

増田 裕太,¹ 半田 寛,² 金子 文香¹
須田いつみ,¹ 新田 恭浩,¹ 岩崎 篤史¹
大宮 千春,¹ 神谷 明,¹ 齋藤 貴之¹
村上 博和¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大医・附属病院・血液内科)

【目的】多発性骨髄腫 (MM) で予後不良染色体異常の代表の t(4;14) は、第4番染色体短腕上 4p16 の FGFR3 と近傍の MMSET の増幅が原因と考えられている。4p16 の FGFR3-MMSET と 8p11 の FGFR1-WHSC1L1 の構造は非常に類似していて、この領域の増幅は乳癌などで予後不良とされており、MM において治療抵抗性となった際に染色体分析で 8p11 の増幅がよく見られる。WHSC1L1 は MMSET と同じくヒストンメチル化酵素であることが判明していることも合わせると、これらの遺伝子が MM においても何らかの役割を果たしていることが示唆される。我々は WHSC1L1 と FGFR1 の発現が MM において増加しているかを検討した。【方法】MM の細胞株 KMS11, KMS12PE, KMS12BM, KMS18, KMS26, ARH77, RPMI8226 と同意を得た MM 患者 44 名, MGUS 患者 24 名と正常コントロール 6 名の骨髄単核球の mRNA を抽出し、FGFR1, WHSC1L1, FGFR3, MMSET の mRNA 発現を qPCR にて発現定量を行った。【結果】WHSC1L1 は MM-正常 (1.772 ± 0.912 , 0.2433 ± 0.186), MGUS-正常 (1.038 ± 0.548 , 0.2433 ± 0.186) と MM 有意に高発現であった ($p < 0.05$)。MMSET は MM-MGUS (2.453 ± 1.547 , 0.805 ± 0.8014), MM-正常 (2.453 ± 1.547 , 0.517 ± 0.307) とやはり MM 有意に高発現であった ($p < 0.05$)。また各遺伝子の mRNA 発現量は FGFR1-WHSC1L1 で $r = 0.266$ ($p = 0.022$), FGFR3-MMSET で $r = 0.310$ ($p = 0.007$) と正の相関が認められた。妙なことに WHSC1L1-MMSET も $r = 0.494$ ($p = 0.0000008$) FGFR1-MMSET で $r = 0.405$ ($p = 0.00034$), WHSC1L1-FGFR3 で $r = 0.254$ ($p = 0.029$) の正の相関が認められた。【結論】WHSC1L1 が MGUS, MM において高発現であることから、このヒストンメチル化酵素が MM への進展に関わっていることが示唆される。WHSC1L1 と近傍領域の FGFR1 の発現が正の相関を示すことは予想していたが、WHSC1L1 と MMSET 発現に強い相関が認められることの機序は不明である。この 2 遺伝子の役割に相違があるのかについては今後の検討課題である。

26. The Relationship between Health Insurance Schemes and Quality of Life in Bandung city, Indonesia

Dea Winiarti,^{1,2} Nora Sukma Dewi,^{1,2}

Chiho Yamazaki,¹ Satomi Kameo,¹

Dewi M.D. Herawati,² Nanan Sekarwana,²

Deni K. Sunjaya² and Hiroshi Koyama¹

(1 Department of Public Health,
Gunma University Graduate School of
Medicine)

(2 Universitas Padjadjaran, Faculty of
Medicine, Indonesia)

【Introduction】Quality of life (QOL) is an indication of well being of people in four domains (physical, psychological, social relationship and environment) that may help the government to understand and to evaluate their policy and strategy in health. Health insurance is one of factors that influence QOL status. Indonesia has six types of insurance schemes, and each type of insurance provides different services that may contribute to QOL status. The aims of this study were to evaluate the QOL of people living in two subdistricts (Gedebage as less dense and Bojongloa Kaler as dense population) in Bandung City, and to define factors influencing QOL, especially on health insurance factor. 【Methods】A cross-sectional study that used two questionnaires: 1) QOL questionnaire (WHOQOL-BREF) 2) Socio Demography questionnaire, conducted in March and April 2013 to evaluate the quality of life of 800 respondents. Resulted data were analyzed statistically by EZR. 【Results and Discussion】We obtained 800 responses from two areas, 794 participants completed the questions (response rate=99.25%). Distributions of some socio demographic conditions, gender, age, marital status, family size, occupation, health insurance type, smoking behavior were similar in both sub districts. However, subjects in Gedebage had lower education level than those in Bojongloa Kaler. The statistical analysis showed that age, education level, health insurance, smoking behavior, and self reported chronic diseases had significant influence (p value < 0.05) on QOL. Meanwhile, marital status, family size and community empowerment did not have significant influence on QOL. Health insurance type had significant influence on mean of QOL score. People without insurance had higher mean of QOL ($p < 0.05$) and their QOL was not as low as we expected. This result contradicted from previous

study. Those who did not have insurance may be qualified for poor insurance, but they did not apply due to their present good health condition and their ability to pay out of pocket.

27. Do Community Empowerment Activities Affect Quality of Life of People in Bangka and East Belitung Districts, Indonesia?

Nora Sukma Dewi,^{1,2} Dea Winiarti,^{1,2}

Chiho Yamazaki,¹ Satomi Kameo,¹

Henni Djuhaeni,² Avip Syaefullah,²

Deni K. Sunjaya² and Hiroshi Koyama¹

(1 Departement of Public Health,
Gunma University Graduate School of
Medicine)

(2 Universitas Padjadjaran, Faculty of
Medicine, Indonesia)

[Introduction] The measurement of QOL scores and factors that influence QOL could have important implication for future interventions intended to improve health outcome. QOL has been proven affected by socio demographic characteristics and health insurance. Even though Indonesia does not have universal social security system, community empowerment activities supported by local government in health field are very active. However, number of studies measuring health benefits of community empowerment participation is very limited. Here we want to clarify predictors of QOL of people and to determine other factors that might influence QOL focusing on community empowerment factor.

[Methods] Survey was conducted in a sample of 827 people from Bangka and East Belitung Districts in March and April 2013 using two questionnaires: WHOQOL-Bref and socio-demographic questionnaires. Collected data were analyzed with statistic software (EZR) and the significant level for all statistical tests was set at 0.05.

[Results and Discussion] From 827 eligible respondents selected randomly, 824 participated and completed answer questions, reaching 99.6% of response rate. Results showed that age group, chronic diseases, education level, occupation, health insurance and community empowerment participation (desa siaga forum) have influenced QOL significantly. As expected before, subjects who participated in community empowerment activities had higher overall QOL and general health scores. Two-way ANOVA test showed that participation in desa siaga, interaction between desa siaga forum participation

and district had significant influence on overall QOL. Similar result also showed interaction between desa siaga participation and gender has influenced QOL significantly. Participation in community empowerment activities was suggested as a new potential factor affecting QOL.

28. Effects of Selenomethionine and Sodium Selenite Supplementation on the Risks of Type-2 Diabetes in Kuo Kondo Alel-y (KKAY) Mice under Different Status of Selenium Level

Novian Febiyanto,^{1,2} Dian Kartika Sari,^{1,2}

Irma Melyani Puspitasari,^{1,2} Deni K.

Sunjaya,² Dewi M.D. Herawati,²

Gaga Irawan Nugraha,² Chiho Yamazaki,¹

Satomi Kameo¹ and Hiroshi Koyama¹

(1 Department of Public Health,
Gunma University Graduate School of
Medicine)

(2 Universitas Padjadjaran, Faculty of
Medicine, Indonesia)

[Introduction] Selenium was thought to be beneficial to cancer prevention but recently it has been reported to increase the risks of type-2 diabetes. Different selenium levels before supplementation (baseline status) and selenocompound types are presumed to contribute to different risks. This study clarified the effects of baseline status and selenocompound types in selenium supplementation to the risks of type-2 diabetes. **[Methods]** KKAY mice were fed high fat diet and classified into deficient (no selenium) and sufficient (selenomethionine 0.1 ppm) groups. After two weeks, deficient group was divided into deficient control (n=10) and deficient+selenomethionine 0.5ppm (n=10) groups; whereas sufficient group was divided into sufficient control (n=8), sufficient+selenomethionine 0.5ppm (n=10), and sufficient+selenite 0.5ppm (n=10) groups. Selenomethionine and selenite represented organic and inorganic selenium. Selenium levels, GPx activity, oral glucose tolerance test (OGTT), insulin, and adiponectin levels were measured. **[Results and Discussion]** Selenium levels of sufficient group at baseline were higher compared to deficient group [t=1.43 p=0.20 (plasma), t=6.62 p<0.01 (kidney)]. After supplementation, selenium levels and GPx activities of all supplemented groups increased. Blood glucose level of sufficient+selenomethionine group in OGTT at minute 120 (161.60±76.80mg/dL) was significantly lower than sufficient control and

sufficient+selenite groups, with mean, $336.75 \pm 57.90\text{mg/dL}$ ($p=0.017$); and $306.20 \pm 92.90\text{mg/dL}$ ($p=0.035$) respectively. Deficient control and sufficient+selenomethionine groups had the lowest HOMA-IR indexes. Adiponectin levels in all groups dropped at the end of the study period. Different from supplementation trials in human, these results showed that sufficient group gained benefit from selenomethionine supplementation as they were more glucose tolerant.

29. 筋萎縮性側索硬化症療養者への事前意思確認書の導入状況と課題

塚越 設貴,¹ 古田 夏海,¹ 牛久保美津子²

猪熊 綾子,³ 市川 幸恵,³ 富田千恵子³

渡邊 充子,⁴ 池田 将樹¹

(1 群馬大医・附属病院・神経内科)

(2 群馬大院・保・看護学)

(3 群馬大医・附属病院・看護部)

(4 群馬県神経難病医療ネットワーク)

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 療養者は、病状進行に伴って生じる呼吸不全に対し、人工呼吸器を装着して生きるかどうかの重要な意思決定を迫られる。意思決定支援においては、当事者が納得のいくまで話し合うことが重要である。本院神経内科では、患者・家族と医療者との対話を促進し、意思決定プロセスを共有する目的で、事前意思確認書を2012年8月から導入した。今後の意思決定支援の充実をはかるため、事前意思確認書が使用された事例を分析し、課題を抽出した。【方法】事前意思確認書が使用された患者は9名（うち1名は2回使用）。それらの患者の診療録から、患者基礎情報、呼吸処置に対する意思表示をデータ収集したとともに、立ち会った看護職者から患者・家族の反応と看護師の意見をデータとした。事前意思確認書は、文献や他施設で使用されているものを参考にして案を作成した後、医師、神経内科看護相談看護師の意見をもとに修正を加えたものを完成版とした。【結果】患者は男性5名、女性4名、年齢は30～70歳代。事前意思確認書は、7名が外来診察時、2名が入院中に使用された。使用時点で、呼吸機能低下が認められた患者は2名であった。呼吸処置に対する患者の意思表示は、鼻マスク (NPPV) までは受けない3名、気管切開下人工呼吸器装着 (TPPV) の希望は3名、決められない2名、その他であった。患者と家族の反応は、「戸惑っていた」2名、「いつかは決めないと思っていたからありがたい」1名、「迷いなく即答」1名など。1例は看護師の立ち会いがなかった。【考察】今後の課題として、1. 事前意思確認書を使用するタイミングの検討、2. 継続的に使用する方法的検討、3. 院内外の支援者が協働

して意思決定支援ができるよう、主治医と神経内科看護相談看護師との連携強化、4. 事前意思表示は、国民の誰もが向き合う必要があり、ALSに特別なものではないとの認識を患者、家族、医療者側がもてるような教育の必要性が考えられた。

30. 乳癌治療に伴う食欲不振、味覚障害、リンパ浮腫などに漢方薬が著効を呈した1例

古川 和美, 大嶋 清宏, 中村 卓郎

萩原 周一, 大山 良雄, 青木 誠

村田 将人, 金子 稔, 田村 遵一

(群馬大医・附属病院・

救命・総合医療センター)

【緒言】乳癌治療に伴う各種合併症の治療は困難なことが少なくないが、今回味覚障害、手術後の上肢浮腫に対して漢方薬が著効を呈した症例を経験したので報告する。【症例】69歳女性 主訴 食欲不振、舌痛症、味覚障害、左上肢の浮腫、既往歴：1993年C型肝炎で治療。うつ病、ペースメーカー埋め込み後、現病歴 2010年7月乳癌で手術。その後化学療法施行。2012年7月食欲不振、舌痛、味覚障害があるため当科受診。補中益気湯エキス剤、六君子湯エキス剤を投与したところ、2か月後には症状が軽快した。また、左上肢に浮腫があり、現代的治療で改善しないため、9月より柴苓湯を処方したところ、1か月後には浮腫が消失した。その後再燃なく経過良好で現在に至る。【考察】乳がんの治療中に生じた舌痛症、味覚障害に対し、補中益気湯および六君子湯が有効であった。また、乳癌手術後の左上肢の浮腫に対して柴苓湯が著効を呈した。補中益気湯には、免疫力活性化、味覚障害に有効なことが知られており、また六君子湯は胃の蠕動運動を改善し、食欲不振に有効とされる。また柴苓湯は利尿作用があるため浮腫の治療に用いられるが本例では上肢のリンパ浮腫に著効を呈した。【結語】乳癌の治療に伴う食欲不振、舌痛症、味覚障害、リンパ浮腫の治療に漢方薬は有用と思われる。

31. 群馬ナースヘルス研究コホートを用いた女性特有疾患におけるSNPs解析

富吉 賢作, 林 邦彦, 嶋田 淳子

(群馬大院・保・生体情報検査科学)

近年、女性特有疾患である子宮筋腫、子宮内膜症、子宮内膜癌の発症に一塩基多型 (SNP) が関与していることが報告されている。そこで健常女性のこれらの疾患に対するSNPsを解析し、アリルタイプを決定するとともに、人種間の比較を行うことを目的とした。

【方法と対象】対象者は本学で長年研究が実施されている女性コホートである群馬パイロットナースヘルス研究

(GNHS) 登録者で、本研究への参加同意が得られた 41 人を対象とした。血液、毛髪、口腔細胞、血液乾燥濾紙を用い、解析に必要な量を検討した。それぞれのサンプルから DNA を抽出後、TaqMan プローブを用い、リアルタイム PCR 機 (ABI7300) で SNPs 解析を行った。子宮内膜症と子宮筋腫、子宮内膜癌との関連が知られている各 5 アレル、4 アレル、1 アレルの SNPs を対象とした。【結果と考察】 SNPs 解析用サンプル量としては血液量 2 μ l で十分であり、濾紙にスポットした場合は 20 μ l で解析可能であった。また毛根付の毛髪は 3 本で十分であった。解析した SNPs の中で、子宮筋腫では染色体 10q24.33 の遺伝子間、子宮内膜症では細胞周期調節を行うサイクリン関連遺伝子 (CDKN2BAS1) 内に存在するアレルでリスク型塩基が多く、それぞれ 90.2%、75.6%と高い値を示した。これらのアレルについてはアフリカ人、欧州人、中国人でもリスク塩基が多いことが確認されており本研究でも同様の傾向が示された。一方、子宮筋腫では膜融合関連遺伝子 (BET1L)、子宮内膜症では染色体 7p15.2 の遺伝子間に存在するアレルで正常型が多かった。以上から子宮筋腫、子宮内膜症、子宮内膜癌アレルでリスク型、正常型 SNPs 両者が存在し、その割合は先行研究と概ね一致することが確認された。今後は SNPs の組み合わせと生活習慣との関連を検討し、より詳細なリスク予測を進めたいと考えている。

32. 多発性骨髄腫 (MM) 患者における IL-10, IL-17, IL-18 サイトカイン遺伝子多型解析

新田 恭浩,¹ 齋藤 貴之,¹ 岩崎 篤史¹
ノルジマー バトチメグ,¹ 増田 裕太¹
須田いつみ,¹ 金子 文香,¹ 半田 寛²
村上 博和¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大医・附属病院・血液内科)

【背景】多発性骨髄腫 (MM) 細胞は、*in vitro* で IL-10, IL-17, IL-18 などのサイトカインによる増殖制御が報告されている。しかしながら、サイトカイン遺伝子多型と MM 患者の臨床像との関連は明らかでない。【対象と方法】MM 患者 145 例 [年齢中央値 64.4 歳 (35-83 歳), 男/女 75/70 例, IgG 型 77 例, IgA 型 30 例, BJ 型 27 例, その他 11 例, 国際病期分類 (ISS): 1 期 41 例, 2 期 31 例, 3 期 41 例, 不明 32 例] と健常人 192 例を対象とし、IL-10-592A/C, IL-10-819T/C, IL-10-1082A/G, IL-17A-197G/A, IL-17F7488T/C, IL-1-137G/C, IL-18-607A/C 多型を PCR-RFLP 法等で決定し、遺伝子多型と MM の発症リスクや重症度の関係について検討した。当研究は、IRB の承認を得て、文書による同意を得た。【結果】サイトカイン遺伝子多型頻度解析では IL-

17A G/A 遺伝子型が MM 患者群で健常者群よりも低値であった (46.2% vs. 58.7%, $p < 0.05$)。一方、IL-10, IL-17F, IL-18 のサイトカイン多型においては MM 患者群と健常者群で有意な差はみられなかった。MM の臨床背景の解析では、臨床病期、治療反応性等の臨床特徴に遺伝子多型間で違いは認められなかった。生存解析においては、IL-10-1082-AA 型は、nonAA 型に比べて有意に予後不良であった (50%生存期間 5.76 年 vs. not reached, $p < 0.05$)。しかしながら、年齢調整後では両群に生存期間の差は認められなかった。他のサイトカイン多型においても生存期間の違いは認められなかった。【結論】IL-17G/A 遺伝子型は、MM 患者と健常者間に有意差が認められ、発症リスクに関与している可能性がある。しかしながら、他のサイトカイン多型においては、MM 患者への関連は認められなかった。

33. 多発性骨髄腫 (MM) 患者における塩基除去修復 (BER) 遺伝子多型解析

岩崎 篤史,¹ 齋藤 貴之,¹ 新田 恭浩¹
ノルジマー バトチメグ,¹ 増田 裕太¹
須田いつみ,¹ 金子 文香,¹ 半田 寛²
村上 博和¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大医・附属病院・血液内科)

【背景】多発性骨髄腫 (MM) は、形質細胞が腫瘍性増殖を起こすことにより、M 蛋白の増加、造血障害、骨病変、腎障害などの臨床像を呈する疾患である。塩基除去修復機構 (BER) には様々な遺伝子が関与し、多くの悪性腫瘍において発症や進展との関与が示唆されている。しかしながら、MM と BER の関係は明らかにされていない。【対象と方法】MM 患者 93 例 [35-83 歳, 男/女 44/49 例, IgG 55 例, IgA 15 例, IgD 2 例, 非分泌型 3 例, BJ 型 18 例] と健常人 192 例を対象とし、BER 遺伝子の *OGG1* Ser326Cys, *XRCC1* Arg399Gln, *APE1* Asp148Glu, *MUTYH* Gln324His の遺伝子型を PCR-RFLP 法により決定し、発症や病期などの臨床背景との関係を検討した。当研究は、当院の IRB の承認を得て、文書による同意を得た。【結果】MM 患者と健常者群で遺伝子型頻度とアレル頻度を比較したところ、MM 患者群で *OGG1* 活性の低い Cys/Cys 型の頻度が有意に高値であった。一方、臨床背景では、*XRCC1* 遺伝子低活性群で $\beta 2$ ミクログロブリンが有意に高く ($6.95 \pm 4.43 \text{ g/dl}$ vs $4.64 \pm 2.58 \text{ g/dl}$ $p < 0.05$)、国際病期分類 (ISS) においても進行例が多い傾向があった。生存期間解析においては、*APE1* 遺伝子低活性群は高活性群と比較して生存期間が有意に短かった。また、生存期間の多変量解析を行ったところ、ISS3 ($p = 0.004$)、Hb 低値 ($p = 0.03$) の他に、*APE1* 低活性型

($p=0.02$) と *MUTYH* 低活性型 ($p=0.0001$) の遺伝子型が MM の生存期間に負の影響を与える因子として抽出された。【結 論】 BER 遺伝子の低活性群では、塩基除去修復能が低下し、MM の発症に関与することが示唆された。また、これらの遺伝子多型は MM の臨床像と関連し、MM の進展や予後にも影響を与えることが示唆された。

34. The association of polymorphism in DNA BER genes OGG1, XRCC1, APE1 and MUTYH with the risk/clinical characteristics of myelodysplastic syndromes (MDS) in Japanese patients

Batchimeg Norjmaa,¹ Takayuki Saitoh,¹ Atsushi Iwasaki,¹ Yasuhiro Nitta,¹ Hiroshi Handa,² and Hirokazu Murakami¹

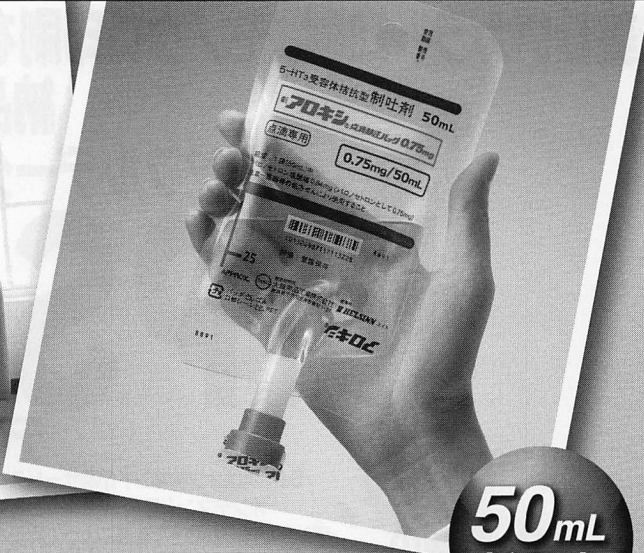
(1 Department of Laboratory Sciences, Gunma University Graduate School of Health Sciences)

(2 Department of Hematology, Gunma University Hospital)

【Background】 Base excision repair (BER) is mainly responsible for the correction of small base changes of DNA damage. BER pathway involved many enzymes including OGG1, XRCC1, APE1 and MUTYH. The single nucleotide polymorphisms of their genes have been reported to relate with several cancers. The defective DNA repair is associated with an increased risk of various cancers including hematologic malignancies. However, it is unclear these polymorphisms alter the susceptibility and clinical outcome of MDS patients. The aim of this study is to evaluate the association of polymorphisms

in gene encoding four key proteins of DNA base excision repair (BER): *OGG1* Ser326Cys, *XRCC1* Arg399Gln, *APE1* Asp148Glu and *MUTYH* Gln324His with the susceptibility and clinical features of MDS. **【Methods】** Our study included 106 MDS patients [median 65.3 years, range 17.0–86.5 years; male/female 71/35; RCUD ($n=25$), RARS ($n=7$), RCMD ($n=19$), RAEB-1 ($n=12$), RAEB-2 ($n=12$), MDS-U ($n=9$), and others ($n=22$)] and 192-health control group. Genetic polymorphisms in BER pathway genes were examined using PCR and polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique. **【Results】** There was no significant difference in the allele and genotype frequencies of BER gene polymorphisms between the MDS patients and the control group. In the analysis of clinical characteristics, *XRCC1* Arg/Arg genotype was significantly associated with lower Hb level (8.78 ± 2.41 g/dL vs. 10.0 ± 2.08 g/dL, $p < 0.05$) and higher frequency of transformation to leukemia (21.6% vs. 7%, $p < 0.05$). *XRCC1* non-Arg/Arg genotype was associated with the secondary MDS (33.3% vs 12.7%, $p < 0.05$). In addition, the frequency of blood transfusion was significantly associated with *OGG1* non-Ser/Ser genotype (63.6% vs 20.7%, $p < 0.01$). In contrast, the polymorphisms in *APE1* Asp148Glu and *MUTYH* Gln324His did not have statistically significant differences in the clinical features of MDS. **【Conclusion】** Our findings suggest that *OGG1* and *XRCC1* gene polymorphisms may be associated with the clinical features of MDS in Japanese patients.





50mL
新発売

「効能・効果」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等については、添付文書をご参照ください。

5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤 劇薬、処方せん医薬品（注意—医師の処方せんにより使用すること） 薬価基準収載

アロキシ® 静注 0.75mg
Aloxi® I.V. injection 0.75mg

アロキシ® 点滴静注バッグ 0.75mg
Aloxi® I.V. infusion bag 0.75mg

パロノセトロン塩酸塩注射剤

製造販売元
資料請求先
(医薬品情報室)


大鵬薬品工業株式会社
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
 TEL.0120-20-4527 FAX.03-3293-2451
<http://www.taiho.co.jp/>

提携先 **HELINN** スイス

2012年10月作成



同愛会薬局

患者さんに十分な服薬指導をします。
 (薬効説明、服用方法・副作用の説明、吸入指導、注射薬等手技の説明)

在宅医療に積極的に取り組みます。ご相談ください。
 (薬の配達、在宅での配薬・説明、服用状況の確認、衛生用品の相談)

TEL (027) 234-2916 (代) FAX (027) 234-9193

前橋市昭和町3-11-13(群大病院正門前)

E-mail: doai@mpd.biglobe.ne.jp

http://www.myph.jp/douaikai_ph/

美しいカラー印刷、モノクロ印刷を一部から。
納品は今すぐ。
バリアブルデータにも対応。

DiPS.A

ディップスA

今、話題の オンデマンド印刷

必要なものを、
必要な時に、
必要なだけ。

DiPS.Aはオンデマンド印刷サービスをお届けするショップです。
オンデマンド印刷...ちょっと耳慣れないかもしれませんが、
デジタル技術の急速な進展によって実現された新しい印刷技術です。

品質は従来のカラー印刷に迫り、
嬉しいことにたった一部からのご要望にもお応えできます。
もちろん時間、経費もぐっと短縮。
みなさんが会社や自宅のパソコンで作られたデータを、
高品質の印刷物に仕上げます。

利用の仕方は無限大。
会議の報告書から美しい写真集までお任せください。
もちろん、万全のサポート体制を整えていますから、
パソコンが分からなくても、
ちょっとデータに不安があっても大丈夫。
なんなりとお気軽にご相談ください。

DiPS-Aは、「表現と発信の時代」の
力強いパートナーです。



Asahi Printing Industry ● 朝日印刷工業株式会社

デジタル・プリント・ステーション朝日
朝日印刷 ■ デジタルメディア
朝日クリエイティブセンター
朝日情報処理サービス

〒371-0846 本社・工場 ●群馬県前橋市元総社町67
TEL (027) 251-1212 FAX (027) 253-3475
〒175-0022 東京営業所 ●東京都板橋区黒島字2-11-1
TEL (03) 3935-5546
http://www.asahi-p.co.jp/
E-mail asahi_pr@mail.wind.ne.jp
イベントプロデュース・総合広告代理店

Asahi Printing Industry ● 朝日企画株式会社
〒371-0846 前橋市黒島町7 TEL (027) 252-0416 FAX (027) 254-071

Communication House NEUES ASAH

ディップス ニゴヨーはワンツーワンツー
デジタル・プリント・ステーション朝日 **TEL027-254-1212** FAX027-254-1227
〒371-0846 群馬県前橋市元総社町67 http://www.asahi-p.co.jp/dips/ E-mail ap-dips-a@asahi-p.co.jp

営業時間
月曜から土曜日 午前9時～午後7時30分