

## —JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

## Journal of Nippon Medical School

Vol. 85, No. 5 (2018 年 10 月発行) 掲載

**Anti-Inflammatory Effects of EM900 on Cultured Human Nasal Epithelial Cells**  
(J Nippon Med Sch 2018; 85: 265–270)

鼻茸由来培養上皮細胞を用いた CAM, EM900 の炎症性サイトカイン抑制効果の検討

若山 望<sup>1</sup> 松根彰志<sup>1</sup> 高原恵理子<sup>1</sup> 関根久遠<sup>1</sup>  
吉岡友真<sup>1</sup> 石田麻里子<sup>1</sup> 山口 智<sup>1</sup> 大久保公裕<sup>2</sup>  
砂塚敏明<sup>3</sup> 大村 智<sup>3</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学武蔵小杉病院耳鼻咽喉科

<sup>2</sup>日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科

<sup>3</sup>北里大学北里生命科研究所創薬科学部門生物有機化学研究室

**目的：**慢性副鼻腔炎は耳鼻咽喉科領域の代表的な慢性炎症性疾患の 1 つである。慢性副鼻腔炎の保存的治療としてマクロライドの少量長期投与は中心的治療として定着している。マクロライドの少量長期療法的作用機序は抗菌活性によるものではなく、抗炎症作用によると考えられている。しかし、抗菌作用も持つマクロライドが少量長期に投与されることによる、耐性菌の増加の問題がある。EM900 は、抗生物質としての活性はなく、抗炎症作用を特化したエリスロマイシン (EM) の誘導体であり、これまでのマクロライド少量長期投与における耐性菌の出現をなくすことが期待されている。今回われわれは、ヒト鼻腔上皮細胞 (HNEpC: Human Nasal Epithelial cells) を使用して EM900 の炎症性サイトカイン抑制効果の検討をした。また従来のマクロライドであるクラリスロマイシン (CAM) との比較検討を行うことで、EM900 の慢性副鼻腔炎への治療有効性についても検討した。

**方法：**HNEpC の培養細胞を使用した。4 日間培養後 CAM 及び EM900 を投与。48 時間後に TNF- $\alpha$  刺激し、16 時間後に Real Time PCR, 24 時間後に ELISA を用いて IL-8 を計測した。

**結果：**EM900, CAM は有意に IL-8 の産生抑制効果を認めた。

**結論：**IL-8 は炎症巣に好中球を動員する代表的なサイトカインであり、EM900 は抗炎症作用を持つ薬剤と考えられる。そのため、EM900 は慢性副鼻腔炎の治療として従来のマクロライドと同等の治療効果が得られるものと考えられた。

**Challenges in the Diagnosis of Bone Metastasis in Patients Without a History of Malignancy at Their First Clinic Visit**  
(J Nippon Med Sch 2018; 85: 271–278)

がんの既往のない骨転移患者の早期診断における課題

北川泰之<sup>1</sup> 伊藤寿彦<sup>1</sup> 水野祥寛<sup>1</sup> 須藤悦宏<sup>1</sup>  
金 竜<sup>1</sup> 角田 隆<sup>1</sup> 宮本雅史<sup>2</sup> 高井信朗<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学整形外科

<sup>2</sup>日本医科大学多摩永山病院整形外科

**目的：**多くの骨転移は病態が進行してから診断される。しかし、骨転移の早期診断に関するこれまでの研究は十分とは言えない。われわれは骨転移が臨床的に診断された状況について明らかとするため、2004 年から 2014 年に経験した初診時にがんの既往のない骨転移患者の臨床経過をレトロスペクティブに検討した。

**方法：**2004 年から 2014 年に当科を受診したことのある骨転移患者のうち、医療機関で初診時にがんの既往がなかった患者 56 人について、レトロスペクティブに臨床経過を検討した。クリニックなどで初診時の診断、その初診から骨転移の診断までの期間、診断に至るまでの過程、診断時における重症骨関連事象の合併頻度、診断の根拠となった検査について検討した。

**結果：**初診時に骨転移の診断が可能であった患者は 56 例中 6 例のみであった。骨転移が診断された際に病的骨折、脊髄麻痺および高カルシウム血症が 62.5% の患者にみられた。初診から診断までの期間の中央値は 7.0 週であった。診断は通院中に合併症を伴うなど進行してから診断されることが多かった。診断の根拠となった検査で最も多かったものは MRI であった。

**結論：**がんの既往のない患者の骨転移の初診時診断は困難である。このことを認識すること、そして、患者の診療を継続する中でこのことを留意しつづけることが早期診断に重要である。

## Journal of Nippon Medical School

Vol. 85, No. 6 (2018年12月発行) 掲載

## Effects of Endoprosthesis Head Material on Acetabular Cartilage Metabolism: An Animal Study Using Crossbred Pigs

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 309-314)

人工骨頭置換術においてセラミック製骨頭が臼蓋の軟骨に与える影響：豚股関節器官培養モデルを使用した実験

松井秀平<sup>1</sup> 眞島任史<sup>1</sup> 樺木勝巳<sup>2</sup> 平山晴子<sup>2</sup>  
大島康史<sup>1</sup> 高橋謙治<sup>1</sup> 高井信朗<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科整形外科学<sup>2</sup>岡山大学自然生命科学研究支援センター

**目的：**セラミックは生体組織に不活性という研究がある一方、コバルトクロム (Co-Cr) を含む金属は組織に有害であるという研究がある。しかし、それらを用いた人工骨頭置換術後の臼蓋の軟骨代謝に関する研究はない。研究の目的はセラミック製とコバルトクロム製人工骨頭を用いた人工骨頭置換術の器官培養モデルにおいて、培養液中の炎症反応関連サイトカインのタンパク量、ヒアルロン酸量、軟骨中の mRNA を測定し比較することである。

**方法：**3匹の交雑種豚計6つの臼蓋を使用した。屠殺後、臼蓋にコバルトクロム製とセラミック製骨頭を用いて培養液中で Instron Testing Machine を用いて1万回の圧縮 (0.15~1.5 KN) 及び回旋 (±12°) 負荷を加えた。培養液中の炎症反応関連サイトカインのタンパク量 (MMP-1, 3, IL-1a, IL-1b, TNF-α) とヒアルロン酸量を測定した。臼蓋から軟骨を採取し、定量的 RT-PCR 法にて軟骨中の mRNA (I・II・III型コラーゲン, アグリカン, TNF-α, IL-1a, IL-1b, MMP-1, 3, 13) を測定した。

**結果：**培養液中の IL-1b タンパク量とヒアルロン酸量はコバルトクロム群でセラミック群より有意に高値であった。MMP-3 タンパク量はコバルトクロム群で高い傾向にあった。

II型コラーゲンの mRNA 発現量はセラミック群が3倍高値であった。IL-1b の mRNA 発現量はコバルトクロム群で4倍高値であった。

**考察：**結果からセラミック骨頭は軟骨細胞代謝に及ぼす有害な影響はごくわずかであったが、コバルトクロム骨頭ではより大きな障害が見られたと考察した。今回の研究は、軟骨との直接の関節摩擦におけるコバルトクロムとセ

ラミック骨頭の軟骨への生物学的影響を比較した最初の報告である。さらに、mRNA 発現だけでなく炎症性サイトカインのタンパク質レベルも測定しているので価値があると考ええる。

## Diagnostic Value of Plain Radiography for Symptomatic Bone Metastasis at the First Visit

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 315-321)

初診時単純 X 線検査の有症性骨転移に対する診断学的有用性

北川泰之 山岡卓司 横内麻里 伊藤寿彦  
水野祥寛 須藤悦宏 金 竜 角田 隆

高井信朗

日本医科大学整形外科学

**目的：**骨関連事象の予防または増悪を抑制する上で骨転移の早期診断は重要である。単純 X 線検査は骨転移の診断において感度が低く無症候性の骨転移のスクリーニングには不適であると報告されている。しかし、有症性骨転移の診断における単純 X 線の診断価値についてはほとんど報告されていない。有症性骨転移の診断における単純 X 線の診断学的有用性について検討することを目的とした。

**方法：**2011年から2014年において当科を初診した有症性骨転移患者39例の単純 X 線を対象とした。まず、経験豊富な整形外科医2名が単純 X 線による骨転移の描出の有無について後方視的に評価した。次に、他の経験豊富な整形外科医2名が同じ単純 X 線データを盲検法で評価し、2つの基準 (骨転移の実際の有無と前述の後方視的評価の結果) をもとに成績を算出した。さらに、整形外科専門医2名と整形外科医7名によって同様に盲検法による評価と成績の算出を行った。

**結果：**初診時における単純 X 線の有症性骨転移の診断感度は71.4%であった。経験豊富な整形外科医2名による盲検法による評価では、実際の有無を基準とした場合、平均診断精度55.8%、感度54.3%、特異度68.8%であり、後方視的評価の結果を基準とした場合、平均診断精度77.6%、感度73.0%、特異度85.7%であった。また、整形外科未専門医において、診断精度は整形外科の経験年数と有意に強い関連性を示した (R=0.942, p=0.0015)。

**結論：**初診時単純 X 線検査は有症性骨転移の早期診断において診断学的有用性を有している。

### The Contribution of Alcohol Dehydrogenase 3 to the Development of Alcoholic Osteoporosis in Mice

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 322-329)

#### アルコール脱水素酵素3のアルコール性骨粗鬆症発症への関与

奥田貴久<sup>1</sup> 成尾宗浩<sup>1</sup> 飯島 修<sup>2</sup> 五十嵐勉<sup>3</sup>  
勝山 碧<sup>1</sup> 丸山基世<sup>4</sup> 秋元敏雄<sup>4</sup> 大野曜吉<sup>1</sup>  
長谷場健<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学法医学

<sup>2</sup>日本医科大学研究統括センター研究管理部門

<sup>3</sup>日本医科大学眼科学

<sup>4</sup>日本医科大学実験動物管理室

<sup>5</sup>神奈川歯科大学法医学

**目的:** アルコール脱水素酵素 (Alcohol dehydrogenase : ADH) は生体内におけるアルコール代謝経路のうち、エタノールを酸化しアセトアルデヒドに変換する役割を担っている。ADHは6つのアイソザイムを持つが、そのうちADH3は骨に分布し、アルコール代謝のみならず、ニトロシル化調節機構にも関与している。ADH3は骨において peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) を脱ニトロシル化し、間葉系幹細胞を脂肪分化または骨分化に適切に誘導するよう調節している。本研究は慢性飲酒に伴う骨粗鬆症について、ADH3がどのように病態発現に関与しているかを明らかにすることを目的とする。

**方法:** Wild Type (WT) および *Adh3* 遺伝子欠損マウスを10%エタノール水で12カ月飼育し、骨形態解析、組織染色、mRNA解析を行った。

**結果:** エタノール水を慢性摂取したWTマウスおよび水飼育した *Adh3* 遺伝子欠損マウスは類似した骨形態変化を示し、骨粗鬆症を発症した。一方で、ADH3のmRNA発現はエタノール水飼育群で有意に増加した。

**結論:** 骨に存在するADH3は骨粗鬆症を予防する役割を果たしていると考えられるが、慢性飲酒によってADH3がアルコール代謝に寄与し脱ニトロシル化の役割を阻害されることで、アルコール性骨粗鬆症を発症していることが示唆された。このように、多機能を有するADHが本来の役割を疎かにしてアルコール代謝を行わなければならない状況が長く続くと、諸臓器の細胞生理機能は破綻し様々な障害を発症すると思われる。