

—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. 87, No. 3 (2020 年 6 月発行) 掲載

Exosome-Derived microRNA-22 Ameliorates Pulmonary Fibrosis by Regulating Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation in Vitro and in Vivo

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 118–128)

エクソソーム由来 microRNA-22 は肺線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化抑制により肺線維化を抑制する

久世眞之 神尾孝一郎 吾妻安良太 松田久仁子
猪俣 稔 白杵二郎 盛永明美 田中 徹
柏田 建 渥美健一郎 林 宏樹 齋藤好信
清家正博 弦間昭彦

日本医科大学呼吸器内科学分野

背景：肺線維化病態形成において、肺線維芽細胞の異常な増殖と活性化は重要なメカニズムのひとつと考えられている。この過程には多数の microRNA (miRNA) が関係しているが、エクソソーム由来 miRNA と線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化との関連性について十分には解明されていない。

目的：肺線維化病態形成に関連するエクソソーム由来 miRNA を特定し、特発性肺線維症の治療戦略を構築することを目的とした。

方法：ブレオマイシン (BLM) 誘発肺線維症モデルマウスの血清よりエクソソームを単離し miRNA を抽出、miRNA アレイによる網羅的発現解析で得られた候補 miRNA を validation したのち、その miRNA を用いてヒト肺線維芽細胞 (HFL-1) における線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化への影響を検討した。さらに同 miRNA の線維化抑制効果を BLM 誘発肺線維症モデルマウスにおいて検討した。

結果：BLM 誘発肺線維症モデルマウスにおいて、BLM 投与後 7, 14, 21, 28 日目それぞれの血清から miRNA を抽出した。miRNA アレイ解析により、BLM 投与後 7 日目に miR-22 発現の上昇を認めた。in vitro で miR22 をトランスフェクトすることにより TGF- β 1 刺激による ERK

1/2 経路の活性化阻害、結合組織成長因子 (Connective tissue growth factor) の発現抑制および α -SMA の発現抑制を確認した。BLM 誘発肺線維症モデルマウスに miR-22 を BLM 投与後 10 日目に投与した所、 α -SMA 発現の減少を伴う肺線維化病変の改善を確認できた。

考察：特発性肺線維症は予後不良疾患であり、努力肺活量低下抑制効果を示す既存の抗線維化薬のみでは十分ではない。本研究においてエクソソーム由来の miR22 が肺線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化抑制を介して肺線維化病態形成を抑制することを見出した。特発性肺線維症治療において、miR22 が新規治療標的となりえることが示唆された。

結語：miR-22 は線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化を抑制する可能性があり、肺線維症新規治療標的として期待される。

Intravenous Immunoglobulin Attenuates Cecum Ligation and Puncture-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting Apoptosis of Alveolar Epithelial Cells

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 129–137)

免疫グロブリン経静脈投与は、盲腸結紮穿刺法によって生じた急性肺障害を肺胞上皮細胞のアポトーシスを抑制することにより軽減させる

萩原 純¹ 山田真吏奈² 許田典男³ 横田裕行¹

¹日本医科大学救急学教室

²日本体育大学保健医療学部

³日本医科大学武蔵小杉病院病理部

はじめに：敗血症による急性肺障害 (ALI) は、肺胞上皮細胞のアポトーシスが関与している。一方、免疫グロブリン G (IgG) は、サイトカインが関与する炎症反応に対し抗炎症性作用も持つ。

本研究では、盲腸結紮穿刺法 (CLP) 敗血症モデルを用い、IgG 経静脈投与 (IVIG) を行い、死亡率、炎症性サイトカイン、肺胞上皮細胞のアポトーシスの様子を観察し、IVIG のメカニズム解明の一助とすることを目的とした。

方法と評価：マウス (体重 20~25 g 程度) を用い、1) Sham 群、2) Vehicle 群 (生食+CLP)、3) IVIG100 群 (100 mg/kg IVIG+CLP)、4) IVIG400 群 (400 mg/kg IVIG+CLP) の 4 群を比較した。評価は①72 時間死亡率、②

血漿サイトカイン(IL-6 および TNF- α), ③肺組織の浮腫, ④肺組織の病理学的検索(うっ血, 浮腫, 炎症細胞診純, 出血), および⑤TUNEL 染色による肺胞上皮細胞のアポトーシス, とした.

結果: ①死亡率: Vehicle 群では 72 時間で全てのマウスが死亡した. 一方, IVIG100 群, IVIG400 群の生存率は, 30% および 50% であった.

②IL-6 および TNF- α の血漿中濃度: IVIG 両群とも, Vehicle 群と比して有意差をもってサイトカイン濃度は低下した.

③肺組織の浮腫および④: Vehicle 群に比して, IVIG の両群とも改善した.

④肺組織の病理学的検索および⑤肺胞上皮細胞のアポトーシス: Vehicle 群と比して IVIG400 群は, アポトーシスを呈する肺胞上皮細胞は減少していた.

考察: 死亡率および血漿サイトカイン濃度は, いずれの濃度でも改善に寄与していることが示された. ALI の改善およびアポトーシス抑制作用は, 用量依存的に改善していることが示唆された.

IVIG は, 臨床量 (100 mg/kg) でも炎症性サイトカインを抑制し, また肺胞上皮細胞のアポトーシスを抑制していると考えられたが, その機序については今後の研究が待たれる.

結語: IVIG は, 敗血症を誘発したマウスの生存率, 炎症性サイトカイン, 肺胞上皮細胞の ALI とアポトーシスを改善することが示された.

Early Experience with Two Techniques of Intrasclear Intraocular Lens Fixation
(J Nippon Med Sch 2020; 87: 138-141)

眼内レンズ強膜内固定術導入時の T-fixation technique とフランジ法の比較検討

國重智之 高橋 浩
日本医科大学眼科学教室

目的: 2つの異なる眼内レンズ強膜内固定術である T-fixation technique (T 法) とフランジ法 (F 法) を行い, 手術時間, 合併症, 術後成績に関して, 我々の初期の経験を比較検討した.

方法: 日本医科大学付属病院において, 同一術者が 2017 年 10 月~2018 年 12 月に強膜内固定術を施行した連続 10 例 10 眼. T 法 4 眼, F 法 6 眼であった. 眼内レンズ挿入から固定までの強膜内固定術に要した手術時間, 角膜内皮

細胞密度減少率, 術中・術後合併症を 2 群で比較した.

結果: 患者の年齢は 73.7 \pm 13.0 歳であった. 眼内レンズ挿入から固定までの強膜内固定術に要した手術時間は, T 法 (27.5 \pm 9.7 分) が F 法 (13.0 \pm 3.8 分) よりも有意に長かった (p=0.03, Mann-Whitney U-test). 術中合併症としては, F 法の 2 眼において, 30 ゲージ針挿入時の虹彩損傷を認めた. 術後合併症としては, F 法の 1 眼において, 眼内レンズによる虹彩の捕捉を認めた. 網膜剥離や眼内レンズ偏位など他の術後合併症は認めなかった. 角膜内皮細胞密度減少率は両群間で有意な差はなかった.

結論: 強膜内固定術導入の初期の成績について, 両術式ともに大きな合併症はなく, 安全な術式と考えられた. 眼内レンズ挿入から固定までに要した手術時間は, F 法の方が短時間であるが, 合併症を起こさないために, ラーニングカーブが必要である可能性が示唆された.

Outcomes of Patients with Early Hyperbilirubinemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation
(J Nippon Med Sch 2020; 87: 142-152)

同種造血幹細胞移植後早期に高ビリルビン血症を呈する患者の予後

大森郁子 山口博樹 平川経晃 稲井一貴
尾内大志 丸毛淳史 山中 聡 阪口正洋
藤原祐介 脇田知志 岡本宗雄 玉井勇人
中山一隆 由井俊輔 猪口孝一
日本医科大学血液内科学

背景: 同種造血幹細胞移植後の肝障害は, その原因を早期に鑑別することが困難であるため, 治療介入が遅れてしまうことが多い. それゆえ, 予後不良な転帰を辿る肝障害をできるだけ早期に予測することが重要である. この研究の目的は, 移植後肝障害における予後不良因子を同定することである.

方法: 本研究では, 同種造血幹細胞移植後 30 日以内の CTCAE v4.0 における grade2 以上の肝酵素やビリルビン値の上昇を肝障害と定義し, 日本医科大学付属病院で同種造血幹細胞移植を施行した 82 人の患者について後方視的に解析した.

結果: 肝障害を呈したのは, 82 人中 40 人 (48.7%) であった. 肝障害の中でも T-Bil の上昇が最も頻度が高く, 全生存期間 (OS), 無増悪生存期間 (PFS), 非再発死亡 (NRM) に大きな影響を及ぼしていた (OS, 58.9% vs

15.4%, $p < 0.001$; PFS, 46.4% vs 15.4%, $p < 0.001$; NRM, 10.7% vs 53.8%, $p < 0.001$). さらに, T-Bil 値の上昇の程度や T-Bil 値の改善の有無は, 予後と相関が認められた.

結論: 同種造血幹細胞移植後の肝障害における T-Bil の上昇は, 重要な予後不良因子であることが示唆された.