

—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. 6 (2020 年 12 月発行) 掲載

Ultrasound Modulates Fluorescence Strength and ABCG2 mRNA Response to Aminolevulinic Acid in Glioma Cells

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 310-317)

超音波は神経膠腫細胞において蛍光強度とアミノレブリン酸に対する ABCG2 mRNA 反応を調整する

樋口直司¹ 山口文雄² 朝倉隆之¹ 吉田大蔵^{1,3}

大石由美子⁴ 森田明夫¹

¹日本医科大学脳神経外科

²日本医科大学脳神経外科地域医療システム学講座

³リハビリパーク板橋病院

⁴日本医科大学学生化学・分子生物学

目的：脳腫瘍の光線力学診断(PDD)は、手術中の腫瘍の検出に広く使用されている。5-アミノレブリン酸(5-ALA)蛍光診断は神経膠腫手術において残存腫瘍を検出するのに有効な方法である。5-ALA は細胞内で protoporphyrin IX (PpIX) に変換されヘムに代謝される。腫瘍細胞内ではヘムに代謝されず PpIX が蓄積し PDD に用いられる。しかし glioblastoma のような最も悪性な神経膠腫であっても蛍光強度はあらゆる場合で異なる。そして偽陰性の蛍光は腫瘍の残存をもたらす可能性がある。我々の研究では超音波効果について、細胞内の PpIX と PpIX を細胞質外に排出するトランスポーターである ATP 結合カセット輸送体 (ABCG2) の発現レベルについて調べた。

方法：悪性神経膠腫細胞樹立細胞株は SNB19, U87 MG, および T98G を in vitro 実験に使用した。各培養細胞を 1.0 mM の濃度の 5-ALA にて曝露し、超音波照射を行った (条件: 1 MHz, 3 W/cm², Duty cycle 10%)。光線力学療法の効果を実験を行うため、暗室で実験を行った。培養細胞は 5-ALA 投与単独群と 5-ALA 投与に超音波照射を加えた群に大別し、それぞれの腫瘍細胞の形態を顕微鏡にて観察し、PpIX のレベルは分光計を用い蛍光スペクトルを検出した。ABCG2 の発現は定量 RT-PCR にて計測した。

結果：神経膠腫細胞は超音波照射により培養ケースから溶媒内に遊離したが、培養ケースへ再付着し、ほとんどの細胞は生存し 6 時間後までに元の形態に回復した。PpIX 発現レベルは全ての培養細胞において超音波照射群が 5-ALA 投与単独よりも早く発現した。ABCG2 発現について、超音波照射群では 5-ALA 単独投与群よりも各培養細胞において比較的抑制効果を認めた。

考察：超音波は多種多様な生物学的効果を有する (細胞溶解, 細胞分裂能の変化, 超微細構造の変化, 等)。顕微鏡での細胞の形態観察については、超音波の効果で最も影響が大きい細胞溶解がもたらされるかどうかを確認したが、ほとんどの細胞が生存し、本研究で用いた超音波強度は細胞溶解に至る影響はなく、安全に使用できた。

次に細胞間での PpIX 蛍光スペクトラムのレベルについては、T98G 細胞株が一番高かった。過剰な PpIX は活性酸素 (ROS) による DNA 損傷を生じる可能性があるため、多くの細胞において porphyrin の恒常性を維持する代謝経路を有する。中でも細胞質外へ排出する ABCG2 活性の増加は、5ALA 投与後の細胞質内 PpIX 発現を低下させ、PpIX 蛍光を低下させることが示されている。

本研究では時間依存的に 5ALA 投与後、ABCG2 発現のわずかな増加が認められた。外因的に投与された 5ALA が porphyrin の上昇を引き起こし、ABCG2 等の膜輸送体の活性を高めることにより過剰な porphyrin より細胞を保護するための機構ではないかと考えた。

最近、ABCG2 発現が変化することで、超音波が乳がん幹細胞の化学療法抵抗性を逆転させるという報告もあり、本研究でも ABCG2 発現について調査した。上述の通り、ABCG2 は porphyrin を細胞質外へ排出する膜輸送体であり、ATP 依存性に作用する。またミトコンドリア膜にも局在する。5ALA 投与後の ABCG2 mRNA の上昇に対して、超音波照射を行うと神経膠腫細胞の ABCG2 発現に対する抑制効果を示した。

本研究において超音波照射の条件は、以前の研究で用いた条件で設定した。腫瘍細胞内へ最も多い PpIX の蓄積と人体への安全性を求めた最適条件を見出すため、さらなる研究が必要と思われる。また臨床において超音波による正常細胞への影響を考慮する必要がある。この影響を解明するにも、さらなる研究が必要と考える。

結論：悪性神経膠腫への超音波照射は、細胞内 PpIX レベルを上昇させ、より強い 5-ALA 蛍光の誘導をもたらす。また超音波照射による ABCG2 発現の抑制は、神経膠腫細胞における PpIX 蓄積に寄与する要因の一つである可能性がある。

Association of Magnetic Resonance Imaging Features with Angioleiomyoma Histologic Subtype

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 318-324)

血管平滑筋腫の組織亜型と MRI 像との関連

北川泰之¹ 須藤悦宏² 角田 隆² 南野光彦³
新井 悟³ 高井信朗¹

¹日本医科大学整形外科

²日本医科大学多摩永山病院整形外科

³日本医科大学多摩永山病院病理部

背景および目的：血管平滑筋腫は典型的には有痛性で長径 2 cm 未満の小型軟部腫瘍である。その MRI 所見については十分に解明されておらず、組織亜型との関連はほとんど検討されていない。多数の平均的な大きさの血管平滑筋腫の MRI 像を検討し組織亜型との関連を調べることを目的とした。

方法：2007 年から 2013 年までに経験し、術前に MRI を施行し、信号強度を骨格筋のそれと比較することが可能であった 18 例を対象症例とし、その臨床像、MRI 像、組織像についてレトロスペクティブに検討した。

結果：MRI 像は T1 強調画像では均一で筋肉と等信号を示した。T2 強調画像では充実型、静脈型では不均一な等信号から軽度高信号を示し、海綿型では高信号を示した。ほとんどの病変は被膜を示唆する周辺低信号領域を認め、隣接する脈管を認めた。

結論：今回の結果は組織亜型によって MRI 像が異なることが示唆された。充実型と静脈型では T2 強調像で高信号を示さないことから比較的特徴的な像を示すことが明らかになり、臨床的特徴と MRI 像から術前の推定診断が可能であることが示唆される。

The Thrombopoietin Receptor Agonist Lusutrombopag Is Effective for Patients with Chronic Liver Disease and Impaired Renal Function

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 325-333)

慢性肝疾患患者におけるトロンボポエチン受容体作動薬（ルストロンボパグ）は腎機能障害時に強く作用する

竹内啓人¹ 古市好宏^{1,2} 吉益 悠¹ 笠井美孝¹
阿部正和¹ 杉本勝俊¹ 糸井隆夫¹

¹東京医科大学消化器内科

²新座志木中央総合病院消化器内科

背景：トロンボポエチン（TPO）受容体作動薬であるルストロンボパグは、慢性肝疾患（CLD）患者における血小板減少症の治療薬として開発されたが、その有効性は依然として不明である。

目的：本研究の目的は、ルストロンボパグの有効性を評価し、血小板数の増加に関連する予見因子を特定することである。

対象と方法：血小板減少症を有する CLD 患者 80 名を対象とした。主要評価項目はルストロンボパグ内服後、血小板輸血が不要な程、十分に血小板数が増加（ベースラインから $1.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上）する割合である。副次的評価項目は、奏効率（ベースラインから $1.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上増加）、血小板数増加に関する予見因子、および血小板輸血に対するルストロンボパグの優越性とした。

結果：主要評価項目は 93.8% (80 例中 75 例) であった。奏効率は 96.2% (80 例中 77 例) で、腎機能パラメータ（尿素窒素、クレアチニン、eGFR）は血小板数と有意に負の相関を示し ($p=0.033, 0.049, 0.0014$)、重回帰分析により独立予見因子として抽出された ($p=0.049, 0.0023, 0.0016$)。血小板数増加の中央値は、ルストロンボパグ群が血小板輸血群より有意に高かった ($41,000$ vs. $12,000 / \mu\text{L}$, $p=0.015$)。

結論：CLD に合併した血小板減少症に対するルストロンボパグは血小板輸血よりも有効であった。腎機能障害の有無が血小板数増加に関する独立した予見因子であった。

Interfacility Neonatal Transport for Convalescent Care: Improving Regionalized Care

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 334-338)

回復期にある病的新生児・早産児の施設間戻り搬送が地域の周産期医療に及ぼす効果

島 義雄¹ 松川昇平¹ 矢代健太郎¹ 右田 真²

¹日本医科大学武蔵小杉病院周産期小児医療センター新生児科

²日本医科大学武蔵小杉病院周産期小児医療センター小児科

背景: 新生児集中治療室 (NICU) における治療により回復を得て、専門的な管理の継続が不要となった病的新生児・早産児を、搬送元の病院やクリニックへ戻すことで、地域の NICU 急性期病床を有効に活用することができる。

方法: 当 NICU が稼働を始めた 2013 年 4 月から 2019 年 3 月までの 6 年間に収容した 1,503 例の診療録から、回復期の新生児の施設間戻り搬送の実態を分析し、地域の周産期の医療事情に与える影響について後方視的に検討した。

結果: 急性期の治療を終了して退院前の回復期の管理のために施設間で搬送された病的新生児・早産児は、他の高次 NICU から当 NICU への受け入れが 33 例、当 NICU から地域の病院あるいはクリニックへの戻り搬送が 103 例であった。受け入れ事例については、患児の出生から退院までの全入院期間の 39% が当 NICU での在院であった。反対に、当 NICU から地域の病院あるいはクリニックへの戻り搬送事例のうち、院内出生児であれば 81% は緊急母体搬送された地域の施設へ、院外出生児の場合は 94% を出生した搬送元の施設へそれぞれ帰院させた。

結論: 回復期にある病的新生児・早産児の退院前での施設間搬送は、限られた NICU 病床の有効活用だけでなく、高次施設と退院後の家庭での養護ギャップの橋渡しとしての意義も大きい。戻り搬送を推進して地域での周産期の医療体制をさらに充実させるために、明確な搬送基準と医療資源の適切な分配に関する議論を深めてゆく必要がある。

Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Glaucoma Patients in Japan: An Observational Study

(J Nippon Med Sch 2020; 87: 339-345)

日本における緑内障患者における血清脳由来神経保護因子

五十嵐勉¹ 中元兼二¹ 小林舞香¹ 鈴木久晴¹

飛田悠太郎¹ 五十嵐徹² 奥田貴久³ 岡田尚巳⁴

高橋 浩¹

¹日本医科大学眼科

²日本医科大学小児科

³日本大学法医学

⁴日本医科大学生化学・分子生物学 (分子遺伝学)

目的: 原発性開放隅角緑内障 (POAG) および正常眼圧緑内障 (NTG) の日本人患者における脳由来神経栄養因子 (BDNF) の血清レベルを検討した。

方法: 白内障手術または線維柱帯切除術を受けた 78 人の患者 (対照として 27 人の緑内障患者と 51 人の非緑内障白内障患者) における血清 BDNF 濃度の前向き観察研究を行った。年齢は 68.8 ± 11.1 歳。POAG と NTG の患者数はそれぞれ 16 人と 11 人であった。POAG は、眼圧測定、隅角検査、視神経乳頭の変化、および視野欠損により診断された。

結果: 血清 BDNF 濃度は、緑内障群 (POAG と NTG の両方を含む) の方が対照群よりも有意に低かった (7.2 ± 3.6 ng/mL 対 12.2 ± 9.3 ng/mL, $p=0.004$)。血清 BDNF 濃度は、中等度の緑内障よりも初期の緑内障の方が低かった。血清 BDNF 濃度と年齢の間に相関関係はなかった。NTG と POAG の患者を比較すると、血清 BDNF 濃度は NTG の方が低かった。血清 BDNF 濃度は、光干渉断層撮影や視野欠損などの緑内障パラメーターに対し有意な相関はなかった。

結論: これは、日本の緑内障患者の血清 BDNF 濃度を調査した最初の研究である。今後の研究で、緑内障の潜在的なバイオマーカーとして BDNF を評価する必要があると考えられた。