

米子医学会賞

米子医学会では、鳥取大学医学部の大学院生に対し将来の発展を期待し、優秀な研究論文に米子医学会賞を授与することになっています。応募資格は、米子医学会会員で1) 医学専攻博士課程、2) 機能再生医科学専攻博士後期課程・生命科学専攻博士後期課程、3) 保健学専攻博士後期課程・臨床心理学専攻修士課程を当該年度に修了若しくは修了見込の大学院生です。被表彰者は賞状ならびに副賞を授与され、米子医学雑誌に論文要旨を公表することになっております。

第13回授賞者ならびに授賞論文は以下のとおりです。

第13回米子医学会賞受賞者（平成30年度）

医学専攻博士課程

- 1) 網崎正孝（鳥取大学医学部器官制御外科学講座 病態制御外科学分野）

保健学専攻博士後期課程

- 2) 金山俊介（鳥取大学大学院医学系研究科保健学専攻博士後期課程）

抄 録

1) Identification of genes involved in the regulation of telomerase reverse transcriptase in hepatocellular carcinoma

（肝細胞癌におけるテロメラーゼ逆転写酵素の制御に関与する遺伝子の同定）

Masataka Amisaki, Hiroyuki Tsuchiya, Tomohiko Sakabe, Yoshiyuki Fujiwara, Goshi Shiota

平成31年 Cancer Science 110巻 550-560頁

ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（TERT）は正常肝細胞ではほとんど発現していないが、肝細胞癌（HCC）及び前癌病変において高発現していることが知られており、さらにTERTプロモーター領域には高頻度に遺伝子変異が起きていることが報告されている。従って、TERTは、HCCの発生及び進展に関与していると考えられる。TERT及びその発現制御機構は有望な癌治療標的の一つとなるが、未だ確立した治療薬はない。本研究ではプロモーターを介したTERT発現制御メカニズムを解析し、新たな治療標的となりうる遺伝子の同定を目的とした。

方 法

肝癌細胞株HepG2に対しTERTプロモーター制御下にEGFPを発現するプラスミドを安定導入した。この細胞に約2万種類のshRNAレンチウイルス

スライブラリーを感染させ、EGFP発現が低下した細胞に組み込まれたshRNAよりTERT発現に関与する遺伝子を同定した。これらの遺伝子の過剰発現によりTERT mRNA発現及びテロメラーゼ活性が上昇する事を確認した。さらにプロモーターアッセイでこれらの遺伝子の応答領域を同定し、TERTプロモーターを活性化するメカニズムを解析した。また、鳥取大学医学部病態制御外科学でHCCに対して切除を受けた患者より得た臨床検体を用いてHCCとその周囲の正常肝組織、および良性肝炎患者の背景肝での遺伝子発現を定量的RT-PCRにより測定し、これらの遺伝子の発現とTERT発現との関連を検討した。また、TCGAデータベースを用い、これらの遺伝子とHCC患者の予後との関連を検討した。

結 果

スクリーニングにより、TERTプロモーターの活性化に寄与すると考えられる6つの候補遺伝子を同定した。これらの遺伝子のうち、C15orf55とC7orf43とに対するshRNAはTERT mRNA発現を低下させた。また、C15orf55及びC7orf43の過剰発現によりTERT mRNA発現が上昇し、さらにこれらの遺伝子の安定発現株は細胞倍加時間が短縮していた。C15orf55及びC7orf43のTERTプロモーターの応答領域が、-58から+36塩基対、-169から-59塩基対の間にあることが明らかとなった。C15orf55は、SP1結合領域として知られるGCモチーフが

応答領域であり、C15orf55の一過性過剰発現によりTERTプロモーターに結合するSP1量が増加した。また、siRNAを用いてSP1をノックダウンした条件下でC15orf55を過剰発現させると、C15orf55により誘導されるTERTプロモーター活性化が打ち消された。すなわちC15orf55はSP1を介してTERTプロモーターを活性化していることが示された。C7orf43はGABPAおよびEGR1の結合領域が応答領域であり、GABPAとEGR1との両方に関与するHippoシグナル経路のエフェクター YAP1を介してTERTプロモーターを制御していると考えられた。C7orf43の安定発現株でYAP1の核内移行が促進されていた。また、C7orf43によるプロモーター活性の上昇はYAP1遺伝子のノックダウンにより打ち消された。HCC患者の肝癌組織においてC15orf55及びC7orf43とTERTの遺伝子発現は相関していた。さらに、C15orf55及びC7orf43は、良性肝炎患者から採取した正常組織と比較し、HCC患者の癌部、非癌部いずれにおいても高発現していた。TCGAデータベースを用いた377名のHCC患者の解析では、C15orf55とC7orf43の両方あるいはどちらかを高発現した患者は全生存期間が短く、再発率も高くなる傾向であった。

考 察

C15orf55は、BRD4と共にヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) を活性化することが報告されているが、本研究では、C15orf55は新たな経路としてSP1を介してTERTプロモーターを制御していることが明らかとなった。一方、C7orf43

はAMOLT2と相互作用することが報告されており、AMOLT2はYAP1により転写が促進されるが、YAP1を抑制する作用も有するネガティブフィードバック因子である。本研究では、C7orf43によりYAP1が活性化し、AMOLT2の発現も上昇していた。以上により、C7orf43はYAP1の活性化因子であり、AMOLT2のYAP1阻害作用を減弱していると考えられた。

TERT及びテロメラーゼ高発現HCC患者は予後不良であることが知られている。今検討ではC15orf55とC7orf43はそれぞれ独立してTERT発現を調整し、C15orf55あるいはC7orf43の高発現しているHCCを持つ患者は予後不良であることが明らかとなった。よってC15orf55およびC7orf43はTERT発現を介してHCC患者の予後に密接に関連していることが示唆された。しかし、C15orf55はSP1を、C7orf43はYAP1を活性化すること、SP1とYAP1いずれも腫瘍細胞の増殖や悪性度に関わることが知られているので、C15orf55及びC7orf43にはTERT非依存的にHCC患者の予後に影響を与える可能性も考えられた。以上より、C15orf55とC7orf43を治療標的とする、TERTのみならずSP1やYAP1を介する抗HCC治療法の開発につながると思われた。

結 論

ゲノムの網羅的解析によりプロモーターを介したTERT発現制御に関わる2つの遺伝子を同定した。これらの遺伝子はHCC治療において有望な治療標的となりうると思われた。

抄 録

2) A comparison of childhood dietary intake between anorexia nervosa and healthy leanness

(小児の食事摂取量の神経性やせ症と健康やせ者における比較)

Kanayama S, Sakai C, Aoto H, Endo Y, Minamimae K, Katayama T, Nagaishi J, Hanaki K

2019年 Pediatrics International 61 (1) 73-79

近年、神経性やせ症 (Anorexia Nervosa: AN) 患者における小児 (思春期を含む) の占める割合が増加している。加えて、初経前に発症するよう

な前思春期の患者の増加も指摘されている。

ANの重症化を防ぎ、その予後を改善するためには、ANの早期発見が重要である。しかし、小児期・思春期にはANの臨床症状が特徴的でないために、この時期に神経性やせ症を発見することは必ずしも容易ではない。発見されにくいANを小児期・思春期で見つけるためには、初期の特徴である、肥満恐怖に基づく食行動異常とそれによる摂取エネルギーの著しい低下を見逃さないことが重要である。

本研究は、神経性やせ症患者と健康やせ者の摂取エネルギー・栄養素量を比較することによって、小児期・思春期の神経性やせ症患者を発見す

ることができるかどうかを検証することを目的とした。

方法

健常群は、小・中学校に通っていた健康女子320名で、BMIが50パーセント未満のやせ傾向者200名（12.4±1.3歳，10～15歳）とした。AN群は、小児科外来を受診した神経性やせ症の女子13名（14.4±3.5歳，10～18歳）とした。

体格は、身長と体重より算出したBMIを、日本人小児の基準を基にBMIパーセントイルへ変換して評価した。健常群は、BMI50パーセントイル未満のやせ傾向群と、それをサブグループ（やせ群：BMI5パーセントイル未満群，BMI5～50パーセントイル群）に分けた群の計3種を用いてAN群と比較した。

やせ願望は、著者らの既報による12項目からなるやせ願望質問紙を用いて評価した。やせ願望スコアを、平均値未満の下位群と平均値以上の上位群の2群に分けた。

食物摂取量の評価は、妥当性が確保されている小児期・思春期用食事歴法質問紙によった。1日当たりの摂取エネルギー・栄養素量は、年齢・性別の各参照量比（百分率）として表記した。

結果

BMI50パーセントイル未満のやせ傾向女子では、やせ願望スコア上位群は下位群に比べて、脂質摂取量は有意に高値（上位群：120.2±21.5 vs 下位群：115.2±22.2目標量比%， $p<0.05$ ），穀類エネルギー摂取比は有意に低値（34.8±9.7 vs 38.7±11.3%， $p<0.01$ ），炭水化物摂取量は低い傾向であった。

AN群，BMI5パーセントイル未満のやせ群，及びBMI5～50パーセントイル群の3群の比較では，AN群はやせ群に比べて，エネルギー摂取量（AN群：82.4±23.7 vs やせ群：119.3±68.4推定平均必要量比%， $p<0.05$ ），脂質摂取量（100.0±29.4 vs 114.6±24.9目標量比%， $p<0.01$ ），亜鉛摂取量（86.0±

128.8 vs 142.5±82.6推定平均必要量%， $p<0.01$ ），ビタミンC摂取量（130.0±58.2 vs 142.2±100.8目標量比%， $p<0.01$ ），菓子類エネルギー摂取比（7.6±7.3 vs 11.5±7.8%， $p<0.05$ ）が有意に低値で，野菜エネルギー摂取比（2.4±1.3 vs 1.2±0.9%， $p<0.01$ ），砂糖・甘味料類エネルギー摂取比（0.7±0.5 vs 0.4±0.4%， $p<0.05$ ）は有意に高値であった。やせ群とBMI5～50パーセントイル群の間には，各摂取量の有意差は認めなかった。

考察

やせ願望が平均以上のBMI50パーセントイル未満のやせ傾向女子は，穀類の摂取を控えることでエネルギー摂取量を抑え，その結果，脂質摂取量が相対的に高値となることが示された。一方，AN患者女子の脂質摂取量は健康やせの女子に比して有意に低値で，明白な対照をなした。この特徴は，小児のAN患者を健康やせ者のなかから見つけ出す有力な手がかりになると考えられた。

今回の研究では，小児期・思春期でも成人同様に亜鉛の摂取量が低値であることが示されたので，亜鉛欠乏による味覚異常やそれに伴う食行動異常の存在に留意することが必要と考えられた。

ANの臨床的特徴は健康やせのそれとよく似ているため，ANを発見するためには，明確な判断基準に基づいた学校等でのスクリーニングが必要と考えられる。早期から認められるAN患者の食物摂取の特徴に着目すれば，徐脈などの代謝異常の発現までにAN患者を発見できるものと考えられる。

結論

小児期・思春期のAN患者は，健康なやせ体格者とは異なり，脂質や亜鉛の摂取を控える食行動をとることが明らかとなった。この特徴的な食行動は，小児期・思春期のやせ者から神経性やせ症を発見するための有用な手掛かりになりうることを示された。

米子医学雑誌優秀論文賞

米子医学会では、当該年度に米子医学雑誌に掲載されたものの中から優秀論文（原著論文1編，症例報告1編）を選考し米子医学雑誌優秀論文賞を授与することになっています。被表彰者には賞状ならびに副賞が授与されます。

平成30年度の受賞者ならびに受賞論文は以下のとおりです。

米子医学雑誌優秀論文賞受賞者（平成30年度）

☆原著論文

野津 智美（鳥取大学大学院医学系研究科機能再生医科学専攻 再生医療学部門）
フコイダン前投与により誘導される虚血肢の血管新生作用に関する研究（Vol. 69, No.1・2
2018）

☆症例報告

青木 康太（鳥取大学医学部附属病院卒後臨床研修センター）
胸腔鏡下手術で摘出した釘誤嚥による肺内異物の1例（Vol. 69, No.3・4・5 2018）