

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（原則として学位論文）に米子医学会賞を授与する事となりました。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事となっております。

第10回授賞者ならびに授賞論文は以下の通りです。

第10回米子医学会賞受賞者（平成27年度）

医学専攻博士課程

- 1) 常城朱乃（ウイルス学）

機能再生医科学専攻博士後期課程

- 2) 砂村直洋（遺伝子機能工学）

保健学専攻博士後期課程

- 3) 西尾育子（成人・老人看護学）

抄 録

1) Reduced replication capacity of influenza A (H1N1) pdm09 virus during the 2010-2011 winter season in Tottori, Japan

（鳥取県における2010-2011年冬季のインフルエンザウイルスA (H1N1) pdm09増殖能の低下）

Tsuneki A, Itagaki A, Tsuchie H, Tokuhara M, Okada T, Narai S, Kasagi M, Tanaka K, Kageyama S

Journal of Medical Virology. 2013 ; 85 : 1871-1877

2009年3月にヒトの間で新型のブタ由来インフルエンザウイルスA (H1N1) pdm09が出現し、17ヶ月間で全世界のインフルエンザ関連死亡者は285,000人になった。

A (H1N1) pdm09の進化率と選択圧は速く、変異と選択により初期の流行段階で、2つの異なるクラスター（IとII）に分かれた。クラスターIは2009年の終わりまでに消失したが、クラスターIIは翌年も流行し続けた。また、2つの異なる亜型による同時感染事例が、いくつか報告されているが、そのメカニズムは十分に解析されていない。

本研究では、A (H1N1) pdm09の増殖能を細胞培養系におけるウイルス産生量で評価した。さらに、ウイルス遺伝子クラスターの分類と流行傾向について検討した。

方 法

2009年から2011年に鳥取県の医療機関を受診したインフルエンザ患者（1,038例）の鼻汁よりMDCK細胞を用いてウイルスを分離し、型・亜型を判別した。さらに、A (H1N1) pdm09のヘマグルチニン遺伝子配列（1,744塩基）を決定し、系統樹上に展開した（288株）。

2009-2010年の20株と2010-2011年の20株について 10^4 copies/mLのウイルスをMDCK細胞に曝露させ、72時間後のウイルス産生量をインフルエンザAウイルスのマトリックス遺伝子をターゲットとしたリアルタイムRT-PCR法で算定し、増殖能を評価した。

結 果

2009-2010年に得た48検体のうち46検体からは、A (H1N1) pdm09のみ分離された（96%）。残り2検体には、A (H1N1) pdm09とA (H3N2)、B型全てが混在していた（4%）。

2010-2011年の最初の流行ピークには、68検体のうち34検体が、A (H1N1) pdm09のみで構成されていた (50%)。その他の単一感染例には、B型が1例あり (1%)、A (H3N2) は見られなかった (0%)。その他、A (H1N1) pdm09がA (H3N2) やB型と同時感染した事例が多かった (49%, 33/68)。2010-2011年の2回目の流行ピークには、A (H1N1) pdm09の単一感染例が減少した (8%, 5/65)。一方、A (H3N2) 単一感染例 (6%) とB型単一感染例 (14%) が目立った。また47株の同時感染例がみられ (72%)、最初の流行時と比較して同時感染例の割合が高かった。

2009-2010年と2010-2011年に流行したA (H1N1) pdm09 (それぞれ共に144株) は、系統樹上で大きく分かれて位置し、遺伝的に明らかに異なった。

2009-2010年と2010-2011年に流行したA (H1N1) pdm09のそれぞれ20株について増殖能を比較すると、2009-2010年株に比べ2010-2011年株の増殖能は、明らかに低かった ($P < 0.05$)。また、24時間毎の増殖能を比較したところ (11株)、2つの増殖パターンが見られ、72時間後の増殖能は 10^8 copies/mLを境に、高増殖能型と低増殖能型に分類できた。

考 察

A (H1N1) pdm09には、異なった増殖能を持つ多種多様な株があり、他の亜型と一緒に感染し得る。A (H1N1) pdm09は、アウトブレイク時に優先的に流行したが、増殖能が低下するとともに、

他の亜型と同時感染し始めた。このような複数の亜型の同時感染例は、中国やフランスでも報告されている。

2009-2010年に顕著であった高増殖能型株の流行は、2010-2011年には消失した。2010-2011年にA (H1N1) pdm09の増殖能が急速に衰えた原因について、2009-2010年の流行によって高増殖能型株に特異的な強い免疫が産み出され、高増殖能型株が伝播しにくい環境が作られ、低増殖能型株が優勢に流行できるようになったと推測している。

抗原連続変異によりヘマグルチニンのアミノ酸置換が起こり、レセプター結合活性が変化したという報告があるが、K142NとN156Kのアミノ酸置換は高増殖能型株にも低増殖能型株にも見られなかった。しかし、低増殖能型株は高増殖能型株に比べ、アミノ酸配列の多様性が少なかった。上記のとおり、低増殖能型株は免疫の影響を受けずに生き残っていると推測しているが、そのメカニズムは不明である。

結 論

A (H1N1) pdm09の増殖能は、2010-2011年に低下した。A (H1N1) pdm09への強い集団免疫が後の低増殖能型株が優位になる状況、さらには他の型・亜型との同時感染を容易にする状況をもたらしたと推測している。これらの事実は、増殖能の評価がインフルエンザ流行の解析のために必要不可欠であることを示唆している。

抄 録

2) Regulation of functional *KCNQ1OT1* lncRNA by β -catenin

(β -cateninによる機能的*KCNQ1OT1* lncRNAの制御)

Sunamura N, Ohira T, Kataoka M, Inaoka D, Tanabe H, Nakayama Y, Oshimura M, Kugoh H.

著者らは、親起源の明らかな単一ヒト染色体ライブラリーを利用した発現解析により、父性発現を呈する新規インプリント遺伝子としてKCNQ1 opposite strand/antisense transcript 1 (*KCNQ1OT1*) を同定した。*KCNQ1OT1*は

*KCNQ1*遺伝子内の10番目イントロンからアンチセンスに転写され、その全長が60 kb以上にもおよび長鎖ノンコーディングRNA (lncRNA) である。この*KCNQ1OT1* lncRNAは、*KCNQ1*クラスター上にコードされるインプリント遺伝子座に集積 (コーティング) し、エピジェネティクに発現抑制する機能を有する。したがって、*KCNQ1OT1*は*KCNQ1*クラスターにおいて周辺インプリント遺伝子を制御するインプリントセンターとして機能する。また、*KCNQ1OT1* lncRNAのコーティングは細胞周期を通して安定的に認められ、周辺インプリント遺伝子座 (*PHLDA2*, *SLC22A18*, *CDKN1C*) のみに制限されることから、*KCNQ1OT1* lncRNAはRNAの縄張り (RNA

テリトリー)を有する。

大部分の大腸がん細胞では、Wnt/ β -cateninシグナル経路の異常が報告されている。 β -cateninは、Wntシグナル依存的に細胞質より核内に移行することで細胞増殖に関わる遺伝子発現を促進することが知られている。著者らは、これまで*KCNQ1OT1*遺伝子座のエピジェネティックな修飾および*KCNQ1OT1*発現異常が大腸がん細胞および組織において高頻度で認められることを報告してきた。しかし、*KCNQ1OT1*の発現異常を引き起こす上流因子を含め、その分子機構は明らかとなっていない。本研究では、大腸がん細胞において*KCNQ1OT1*の発現異常が β -cateninにより引き起こされている可能性を検討している。

方 法

著者らは、大腸がん細胞株HCT116, DLD-1, HCT15, SW480を用いて*KCNQ1OT1* lncRNA発現量を定量性RT-PCR解析し、それぞれの細胞における核内 β -cateninの蛍光免疫染色解析を行った。続いて、HCT116細胞に β -cateninを過剰発現し、*KCNQ1OT1* lncRNAテリトリーの動態をRNA-Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) 解析により定量化した。さらに、HCT15細胞において β -cateninのノックダウンを行い、*KCNQ1OT1* lncRNAテリトリーの動態をRNA-FISH解析および*KCNQ1OT1*制御下遺伝子の発現動態を定量性RT-PCR解析した。最後に、核内 β -cateninが直接的に*KCNQ1OT1*発現制御に寄与しているかをレポーター解析およびクロマチン免疫沈降解析により評価した。

結 果

大腸がん細胞株を用いた*KCNQ1OT1*発現解析においてHCT15細胞およびSW480細胞では、HCT116細胞およびDLD-1細胞と比較し、*KCNQ1OT1*の有意な発現亢進が認められた。さらに、免疫蛍光染色解析より*KCNQ1OT1*の発現亢進が認められたHCT15細胞およびSW480細胞

では β -catenin核内蓄積量の増加が認められた。また、 β -cateninの過剰発現実験では、 β -catenin発現増加に伴い*KCNQ1OT1* lncRNAのテリトリー拡大が認められた。加えて、 β -cateninのノックダウン実験では β -catenin発現減少に伴い*KCNQ1OT1* lncRNAテリトリーの縮小が認められた。さらに、*KCNQ1OT1* lncRNAテリトリー縮小に伴う*KCNQ1OT1*制御下の*PHLDA2*, *SLC22A18*遺伝子の脱抑制が認められた。また、レポーター解析では β -catenin結合エレメントを有する*KCNQ1OT1*プロモーターと比較し、 β -cateninが結合エレメントを欠失させた*KCNQ1OT1*プロモーターでは有意にプロモーター活性の低下が認められた。クロマチン免疫沈降解析では、HCT15細胞およびSW480細胞において β -catenin結合エレメント有するDNA断片の濃縮が認められた。

考 察

本研究では、大腸がん細胞において核内 β -catenin依存的な*KCNQ1OT1* lncRNAテリトリーの機能的制御を明らかにした。したがって、大腸がん細胞内において核内 β -catenin依存的に*KCNQ1OT1* lncRNAテリトリーが変化しうる可能性を示し、*KCNQ1OT1* lncRNA異所性コーティングにより周辺遺伝子の発現異常が引き起こされている可能性が示唆された。また、大腸がん細胞において、Wnt/ β -cateninシグナル経路の異常に起因する多段階発がんモデルが提唱されている。したがって、本研究で認められたWnt/ β -cateninシグナル経路の異常によって引き起こされる β -catenin核内蓄積依存的な*KCNQ1OT1* lncRNAテリトリーの拡大は多段階発がんにおける1段階である可能性が示唆された。

結 論

大腸がん細胞において核内 β -cateninは、*KCNQ1OT1* lncRNAの転写および機能的なlncRNAテリトリーを制御している。

抄 録

3) A qualitative study of confusing experiences among Japanese adult patients with type 1 diabetes

(日本人の成人1型糖尿病患者の困惑する体験の質的研究)

Ikuko Nishio, Masami Chujo, and Hideyuki Kataoka

Yonago Acta medica 2016 : 59 : 81-88

1型糖尿病はインスリンの絶対的欠乏により、生命維持のためにインスリン治療が不可欠である。1型糖尿病と診断された患者は、生命維持に必要なインスリンを継続して補い、血糖値をコントロールする。患者は生涯にわたり良好な血糖値の維持と合併症を予防するための自己管理が必要となり、患者自身が自己管理の方法を見出していくことが重要である。

1型糖尿病患者は生涯にわたり自己管理が必要になる。しかし、身体的・心理的・社会的苦痛を経験し困難を伴うこと、家族や職場の人たちの患者への支援についての問題が指摘されている。そのため、患者は生活上の困難さを体験している。このような困難な状況に遭遇するとき、自身が現実の状況に対するコントロールの欠如をしていると認識するが、この状態がパワレスネス（現実の状況に対するコントロールの欠如を直接的に体験している状態）である。パワレスネスは健康に与える影響は深刻であるが、パワレスネスに関する研究はほとんどない。

そこで、本研究では様々な制約を受けている1型糖尿病患者に存在するパワレスネスは何か、その構造を明らかにする。1型糖尿病患者のパワレスネスを明らかにすることは、エンパワメントを引き出す有効な看護支援を見出せるため意義があると考えられる。

方 法

研究対象者は糖尿病内科外来に通院中の20歳以上の1型糖尿病患者15名（男性2名、女性13名、平均年齢45歳）に同意を得て面接、録音を行った。面接は、パワレスネスの先行研究に基づき、診断されてからの今までの経過、1型糖尿病に関係する日常生活上の困難や苦しみ、無力さ、自己管理やコントロール、家族や友人からの受ける支援の

難しさなどを語ってもらった。一人あたりの面接時間は60分から75分であった。分析はグラウンデッドセオリアプローチ（GTA）の手法を参考にした。データは逐語録からパワレスネスに関連のありそうな箇所に着目し、データが意味をするものを読み取り概念を創出した。同時に複数の概念を統合できるものはサブカテゴリ、カテゴリとしてまとめた。次にカテゴリ同士の特性や関連を検討し中核カテゴリを決定し、中核カテゴリの関連性からストーリーライン（全体構成）を確認し、構造化（GTAによる構造化：言葉と言葉の関係形式）を行った。

結 果

分析の結果、26のコンセプト、8つのサブカテゴリ、4つのカテゴリから“自分の力ではどうすることもできない困難さ”という中核カテゴリが導かれた。分析結果より、1型糖尿病患者のパワレスネスは「内的・外的から生じる出来事を体験するときに自分の力ではどうすることもできない困難さである」と定義できた。パワレスネスの構造は、4つのカテゴリで成り立ち、困惑する体験を行きつ戻りつつを繰り返すことで、困惑する体験に苦しむことが認められた。本研究のストーリーラインは、患者は突然1型糖尿病を発症し、診断と同時にインスリン療法が開始になる。患者は病気を受け入れられない、インスリンをしたくないという否定的な感情が強くなり‘1型糖尿病という重荷を背負う’気持ちになり、失望し無力さを抱く。そして、常にインスリンを中心にした生活に振り回され‘インスリンの弊害に苦しむ’という状況を招き、困惑し無力さを感じていた。また、インスリン量の調整・血糖コントロールの維持などの‘自己管理の困難さに対処できない’という状況に行き詰まり、無力さが大きくなっていった。1型糖尿病というだけで人間関係が悪化したり、就職に不利になったり、仕事を解雇されたりしていた。患者は‘社会からの偏見’をもたれ、社会からの孤立している気持ちが生じ無力さを感じていた。

考 察

1型糖尿病患者のパワレスネスは、はじめは1型糖尿病に対する否定的な感情体験であった。しかし、インスリンによって制限された生活、自己管

理に行き詰まることに対する否定的な感情体験によって、次第にパワレスネスが大きくなることが明らかになった。さらに社会からの誤解・偏見・差別をうけ、自分ではどうすることもできない状況に陥り、パワレスネスは最も大きい状態であることがわかった。このパワレスネスは困惑する体験を行きつ戻りつつを繰り返し積み重なることで、パワレスネスが大きくなり、どん底を＝最悪な状況にまで停滞する感覚が認められた。また、パワレスネスは否定的な感情だけでなく、否定的

な認知や思考も融合されて生じることが明らかになった。

結 論

パワレスネスの構造は4つのカテゴリから成り立ち、困惑する体験に苦しむという特徴が示された。看護者は患者のパワレスネスのサインに注意を払い、患者が思いを語れるような支援が必要である。