

1. 心サルコイドーシスにおける血清 ACE 値測定 of 臨床的意義

河村尚幸 岩永善高 安田昌和 中村 貴 宮崎俊一
循環器内科学教室

背景；サルコイドーシスは原因不明の全身性多臓器疾患であり、非乾酪性肉芽腫形成が特徴とされている。血清 angiotensin-converting enzyme (ACE) 値は肉芽腫の総量を反映し、疾患活動性と関係があると報告されており、現在疾患マーカーとして広く用いられている。一方、サルコイドーシス患者の死因の3分の2以上は心サルコイドーシスによるとされ、心臓病変は予後を左右する重要な因子と考えられる。しかし心サルコイドーシスにおいて、血清 ACE 値が診断、予後評価における有用なマーカーかどうかは不明である。

目的；当院において診断した心サルコイドーシス46症例において、FDG-PET、心臓 MRI などを用いて病態の評価を行い、血清 ACE 値の臨床的意義を検討した。

方法と結果；全症例においては、平均年齢は63歳、67%は女性であった。血清 ACE 値は平均17.7 IU/L、35.1%が高値 (正常値21 IU/L 以下) を示すのみであった。血清 ACE 値は肺門部リンパ節腫脹や心

外病変の合併と正の相関を認めた (共に $P < 0.01$)。FDG-PET 施行例においては、肺門部・縦隔リンパ節への異常集積を認める症例群では有意に血清 ACE 値が上昇するも ($P < 0.01$)、心筋に異常集積を認める症例群では同様の変化はなかった ($P = 0.31$)。また血清 ACE 値は心臓 MRI により定量された心筋線維化量とは負の相関を示した ($P = 0.02$)。心室頻拍・完全房室ブロック・心不全入院を合併した症例群では、ACE 値は低値であった ($P < 0.01$)。血清 ACE 値を連続して測定した23症例では、平均追跡期間38カ月でステロイド治療は61%の症例にて施行されていた。血清 ACE 値は肺門部リンパ節腫脹を有する群では経時的に有意な低下を示したが、血清 ACE 値の変化とステロイド治療施行や心合併症の有無には関係は認めなかった。

結語；心サルコイドーシスにおいて血清 ACE 値は、心外病変の合併や活動性評価には適するが、心臓病変の診断や活動性評価には有用性が低い可能性がある。

2. 骨形成因子 4 (BMP4) は Glioma Initiating cell のがん幹細胞性を阻害して治療効果を促進する。

古室 暁義 太田 一成 岡田 斉
生化学教室

近年腫瘍組織が不均一な細胞集団であり、その中で幹細胞の性質を有する細胞集団が高い腫瘍形成能力を有するという仮説 (がん幹細胞仮説) が提唱されている。膠芽腫 (Glioblastoma Multiforme: GBM) は極めて悪性度の高いがんであり、有効な治療法の開発が急務である。

これまで、膠芽腫腫瘍形成細胞 (Glioma Initiating Cell: GIC) の幹細胞性 (stemness) の阻害に TGF- β ファミリーに属する骨形成因子 (Bone Morphogenetic Protein: BMP) 4 が GIC の増殖抑制と分化促進を介して腫瘍形成能を低下させることが報告されている。しかし、その作用機序については未解明な部分が多く、依然として有効な治療法とはなっていない。そこで、我々は GIC に対する BMP4 の作用について、細胞レベルならびに個体レベルで検討した。

GIC を培養すると神経幹細胞に特徴的なスフィア (球形の細胞塊) の形成が観察される。培養中の

GIC に対して BMP4 を作用させたところ、スフィア形成が抑制された。さらに GIC のマーカーである CD133、神経幹細胞のマーカーである Olig、Sox2 などの発現が BMP4 により低下したことから、BMP4 により GIC の stemness が損なわれている可能性が考えられた。さらに GIC を BMP4 存在下で培養した後に、ヌードマウスの頭蓋に移植したところ、未処理群と比較して腫瘍形成能が低下した。しかし、生存率を大きく変化させるには至らなかった。そこで、BMP4 による腫瘍形成阻害を増加させるために、BMP シグナル抑制因子である Smad6 や Noggin をノックダウンすることにした。その結果、si-Smad6 または siNoggin+BMP4 を前処理した場合、BMP4 単独の処理に比べて腫瘍形成をはるかに抑制し、マウスの生存期間を延長させた。以上の結果から、BMP シグナルが GIC に対して幹細胞の性質を低下させることにより、腫瘍形成を阻害することが示唆された。