

【Conclusion】 This study may be useful for patients' counseling about whether to perform targeted biopsy.

3-11.

Changes in carnitine levels through induction chemotherapy in head and neck cancer patients as a potential cause of therapy-related malaise

(大学院博士課程3年耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野)

○伊藤 達哉、塚原 清彰、佐藤 宏樹、
清水 顕、岡本 伊作

Induction chemotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck plays a very important role in treatment selection. However, malaise is one of the most common side effects of induction chemotherapy (TPF), which significantly reduces patients' quality of life and adversely affects the treatment strategy. Recently, it has been reported that administration of levocarnitine improved fatigue in cancer patients. In head and neck cancer, carnitine supplementation has also been reported to improve the QOL of patients undergoing radiation chemotherapy. However, there have been no reports in induction chemotherapy. In this study, we investigated the presence of potential carnitine deficiency in patients with head and neck cancer and examined its effect on carnitine homeostasis, including free carnitine, during induction chemotherapy. Serum carnitine levels were measured before and after induction chemotherapy in 20 patients aged between 20 and 75 years, who received induction chemotherapy as the first treatment for stage III or IVA head and neck cancer. Furthermore, the patient was in a state of potential free carnitine deficiency after induction. This study suggests that supportive care with carnitine may be able to begin in good condition for the next CCRT or surgical treatment.

3-12.

大腸癌肝転移に対するRFAの位置づけ

(消化器・小児外科学分野)

○田子 友哉、勝又 健次、有働竜太郎、
笠原 健大、真崎 純一、榎原 寛、
榎本 正統、石崎 哲央、永川 裕一、
土田 明彦

【はじめに】 大腸癌肝転移は予後規定因子である。治療の第一選択は切除であり根治あるいは比較的良好なOSが得られている一方で、切除不能症例に対する治療の中心は全身化学療法である。EORTC 40004試験で、切除不能肝転移に対するRFA併用療法で化学療法単独に比して良好なPFSが報告された。RFAは切除に比較し低侵襲で患者選択の広い治療法である。今回、当科で切除不能あるいは切除非選択となりRFAが施行された症例について検討した。

【対象方法】 2001年11月から2014年7月までに当科で大腸癌肝転移に対して治療を受けた患者のうち、A群；RFA±肝切除±化学療法を受けた患者、B群；肝切除±化学療法を受けた患者、C群；化学療法単独治療を受けた患者を対象とし、A群をそれぞれB群およびC群と比較した。背景因子（性別、年齢）、術前腫瘍因子（原発巣局在、CEA値、CA19-9値、転移巣の最大径、c-H、肝転移巣の範囲；片葉両葉、同時性/異時性、肝転移以外の転移巣有無）、治療および術後因子（p-T、p-N、周術期化学療法有無）、予後について後方視的に検討した。

【結果】 A群は26例、平均年齢63歳（45～83）、B群は92例、平均年齢64.6歳（28～87）、C群は29例、平均年齢63.8歳（39～80）で、背景因子に差はなかった。CEAはC群が有意に高かった（ $p=0.042$ ）。転移巣の個数はA群が有意に多かった（ $p=0.000$ ）。H1はB群が有意に多く（ $p=0.000$ ）、H3はC群が有意に多かった（ $p=0.013$ ）。病巣両葉はA群が有意に多かった（ $p=0.000$ ）。肝以外の転移巣はA群が有意に多かった（ $p=0.026$ ）。OS中央値/5年OS率は、それぞれA群44.9か月（9.8～157.2）/34.6%、B群49.5か月（0.8～190.8）/42.4%、C群11.6か月（2.1～77.5）/6.9%で、B群より有意に短く（ $p=0.022$ ）、C群より有意に長かった（ $p=0.004$ ）。

【結語】 RFAは局所療法として根治治療達成の補

助や病勢制御による OS 延長に貢献する可能性が示唆された。

4-1.

DICER1 症候群モデルマウスにおける肝疾患に対する miRNA 補充療法の検討

(大学院修士課程 2 年分子病理学分野)

○小野 佳那、大野慎一郎、黒田 雅彦

(疾患モデル研究センター)

須藤カツ子、熊谷 勝義

DICER1 症候群は、様々な臓器で悪性および良性の腫瘍を発生する腫瘍素因症候群である。近年、肝間葉性過誤腫および肝細胞癌などの肝臓腫瘍においても DICER1 遺伝子に変異が見つかり、肝臓腫瘍の発生における DICER1 遺伝子変異が注目されている。DICER1 は microRNA (miRNA) 前駆体から 2 本の成熟 miRNA (miRNA-5p, miRNA-3p) を切り出す RNA 切断酵素である。DICER1 の RNaseIIIb ドメインにミスセンス変異を有する DICER1 症候群の患者組織では、2 本鎖 miRNA の片方 (miRNA-5p) を正しく切り出せないことが明らかとなっているが、発症機構の詳細は不明である。したがって本研究は、DICER1 症候群の発症機構を解明し治療法を開発する目的で、DICER1 症候群の患者の遺伝子型を肝臓特異的に再現する遺伝子改変マウスを作製した。結果、DICER1 症候群モデルマウスの肝臓では、miRNA-5p の発現が有意に低下しており、肝炎、線維化、胆管増生が亢進し、さらに一定の頻度で間葉性過誤腫を発症した。ヒトおよびマウスの肝臓で発現する miRNA を網羅的に解析すると、miR-122-5p 等の一部の miRNA の発現が突出して高い。このことから、DICER1 変異に伴うこれらの miRNA-5p の欠失が発症の原因である可能性が示唆された。したがって、次に miRNA-5p の補充療法の検討を行った。miRNA-5p と miRNA-3p の位置を入れ替えた miRNA 前駆体を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを作製し、DICER1 変異体を発現する細胞株へ導入した結果、miR-122-5p 等の miRNA-5p の発現を回復させることができた。これらの結果から、miRNA-5p の補充療法は、DICER1 遺伝子変異を原因とする肝臓疾患に対する治療法として期待できる。

4-2.

Targeting endoplasmic reticulum stress enhances the inhibitory effect of ruxolitinib in mutated CALR transfected cells

(社会人大学院博士課程 4 年血液内科)

○森山 充

(東京医科大学病院：血液内科)

赤羽 大悟

(東京医科大学：生化学)

森谷 昇太、宮澤 啓介

(順天堂大学：血液内科、順天堂大学：先導的がん医療開発センター)

今井 美沙

(順天堂大学：輸血・肝細胞制御学)

荒木真里人

(順天堂大学：血液内科)

小松 則夫

(東京医科大学病院：血液内科、順天堂大学：血液内科)

後藤 明彦

Primary myelofibrosis (PMF) is a Philadelphia chromosome (Ph)-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) with high risk of leukemic transformation. Ruxolitinib is currently the only approved JAK inhibitor to improve clinical symptoms in patients with PMF. However, ruxolitinib is not powerful enough to eliminate PMF clones. *CALR* mutations have been shown to be the drivers of PMF, and the mechanism by which mutated *CALR* directly binds to MPL to activate the JAK2 pathway has been revealed. Targets other than the JAK2 pathway to suppress PMF clones have not been fully elucidated. We reported that simultaneous inhibition of autophagy and proteasomes resulted in a pronounced anti-myeloma effect by enhancing ER stress-mediated apoptosis. Since *CALR* works as a chaperone to reduce ER stress, we examined the effect of ER stress in *CALR*-mutated cells.

We used UT-7/TPO, a human TPO-dependent cell line, as a model of megakaryocytes that are key to the pathogenesis of PMF. Mutated *CALRs* were transfected, and these cells acquired TPO-independent growth. Proteasome inhibitors suppressed growth of both types of