

2-3.

脾臓体積を用いた莢膜産生菌による菌血症患者の予後予測：単施設過去起点コホート研究

(大学病院：救命救急センター)

○下山京一郎、東 一成、織田 順

(大学病院：感染症科)

中村 造

※抄録の掲載を辞退する。

2-4.

Development of bacteriostatic central venous port using photobiomodulation in vitro experiment

(大学院博士課程2年放射線科)

○高良 祐葵

(東京医科大学 放射線医学分野)

高良 祐葵、勇内山大介、村木 美香

佐口 徹、中井 資貴、齋藤 和博

【Purpose】 The photobiomodulation (PBM) is an effect to occur any specific action to a cell by irradiating a low intensity visible light. We have established a novel central venous port (CVP) with light emission diodes (LEDs) that enables to emit visible light with a wire-less energy transmission technology. This study is to determine the effect of PBM could reduce the growth of MRSA using visible light emitted by LEDs in vitro.

【Materials and methods】 670 nm in wavelength visible light was exposed to MRSA mixed in PBS for 7.5 min, 15 min, 30 min, and 60 min. Control sample with temperature adjustment was also established. The intensity of visible light was observed by a light power meter. After the light exposure, each sample was incubated at the temperature of 37°C overnight. The numbers of colony were counted and compared with t-test using SPSS.

【Result】 The intensity of visible light was 14.2 mW/cm². The mean number of colonies in control, 7.5 min, 15 min, 30 min, and 60 min were 60.3, 51.4, 53.5, 44.6 and 34.3, respectively ($p < 0.001$)

【Conclusion】 PBM using visible light exposure could suppress the growth of MRSA in vitro.

2-5.

心停止後症候群に対する α リポ酸(チオクト酸)の効果の検討

(大学病院：麻酔科)

○長島 史明

※抄録の掲載を辞退する。

3-1.

多発性骨髄腫細胞に対する venetoclax とビタミン K2 併用によるアポトーシス誘導増強効果とその分子基盤の解明—その1

(医学部医学科4年)

○吉村詩緒莉、犀川 莉奈

(東京医科大学 生化学分野)

森谷 昇太、風間 宏美、高野 直治

宮澤 啓介

多発性骨髄腫 (MM) は難治性造血器腫瘍の一つである。BCL-2 阻害剤として開発された venetoclax (VEN) の有効性は CLL を中心とするリンパ系腫瘍に留まらず近年高齢者 AML でも注目されている。一方、ビタミン K2 (VK2) は AML 細胞に対するアポトーシス誘導能があること、さらには一部の MDS 症例では血球減少の改善効果が報告されている (Miyazawa K, et al. Leukemia 2001)。今回、両薬剤の併用効果について MM 細胞株を用いて検討した。

結果：2種類の MM 細胞株 (IM-9, RPMI 8226) に VEN+VK2 同時添加培養すると、VEN、VK2 単独培養と比較して殺細胞誘導が相乗的に増強した。核の断片化やクロマチン凝集が観察され、caspase-3 の活性化を伴うことからアポトーシス誘導が示唆された。MitoSOX プローブを用いた ROS 産生能の検討では、VK2 ならびに VK2 + VEN でミトコンドリアの ROS 産生亢進が観察された。また、ROS の scavenger である N-acetyl cysteine 添加培養により VK2 の殺細胞効果と VK2 + VEN の殺細胞増強効果がキャンセルされた。Western blotting 法にて VK2、VK2+VEN 処理にて NOXA の発現上昇と MCL-1 の発現低下が両細胞株で認められた。また、NOXA ノックアウト IM-9 細胞株では、VK2+VEN

による殺細胞増強効果はキャンセルされた。

結語：VK2 + VEN 併用により MM 細胞株に対するアポトーシス誘導が顕著に増強した。この分子基盤として、VK2 で ROS 産生 → NOXA 発現 → MCL-1 低下を誘導し、一方、VEN で BCL-2 を抑制することで、両 BCL-2 ファミリーの機能が解除され、これにより BAK/BAX 活性化によるアポトーシス誘導が増強したと想定される。現在、より詳細な解析を進めている。

3-2.

骨髄由来間葉系幹細胞の培養上清によるインスリン様成長因子結合蛋白質-4 を介した抗腫瘍効果

(大学院修士課程 2 年医学総合研究所 免疫制御研究部門)

○古阪 悠馬、溝口 出、片平 泰弘
宮川 聡美、関根 碧水、坂本 恵梨
渡邊 有麻、善本 隆之

(東京医科大学 分子病理学分野)

梅津 知宏

間葉系幹細胞 (MSC) は、多分化能や組織修復再生能を有する体性幹細胞で、その細胞療法が再生医療等製品として認可されているが、体内に投与すると癌細胞周辺に集積し腫瘍の増悪化が懸念されるため、癌患者は適応外となっている。MSC による治療効果は、主に分泌される液性因子のパラクリン効果によると考えられていることから、当研究室では、MSC の培養上清 (MSC-CM) による細胞フリー療法の治療効果について検討を行っている。本研究ではヒト骨髄由来 MSC-CM による抗腫瘍効果およびその作用機序についての検討を行った。

まず、*in vitro* において MSC-CM を各腫瘍細胞株に加えると有意に容量依存的な増殖抑制効果を示した。さらに、*in vivo* においてマウス扁平上皮癌 SS-CVII 腫瘍細胞を同系 C3H マウスに移植し触知可能後に MSC-CM を 5 日連日皮内投与すると新生血管の減少と共に腫瘍の増大を有意に抑制した。そこで、抗体アレイを用いてサイトカイン・増殖因子の定量解析を行うと、MSC-CM 中にはインスリン様成長因子結合蛋白質 (IGFBP) などの発現が高かった。IGFBP は、インスリン様成長因子 (IGF) に結合し

細胞増殖を調節する。この中、濃度の高かった IGFBP-4 は、*in vitro* において組換え IGFBP-4 を各腫瘍細胞に加えると有意に濃度依存的な増殖抑制効果と、さらに血管内皮細胞を用いた管腔形成アッセイにより血管新生抑制効果を示した。さらに抗 IGFBP-4 抗体を用いた免疫沈降反応により IGFBP-4 を除去した MSC-CM を各腫瘍細胞に加えると *in vitro* および *in vivo* において腫瘍新生血管の減少と共に腫瘍増殖抑制効果が有意にキャンセルされた。以上の結果より、MSC-CM は腫瘍増殖抑制効果を示し、その作用機序として IGFBP-4 が関与していることが示された。よって、細胞フリー療法として用いる MSC-CM は、仮に腫瘍があっても増悪化する可能性は低く、むしろその抑制効果が期待され安全性が高いことが示唆された。

3-3.

Elucidation for the mechanism of lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by extracellular vesicles

(社会人大学院博士課程 2 年消化器・小児外科学分野)

○木谷 嘉孝

(大学：消化器・小児外科学分野)

木谷 嘉孝、永川 裕一

(大学：分子細胞治療研究部門)

吉岡 祐亮、落谷 孝広

Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is a lethal disease; the 5-year survival of ESCC is 44.4%, recurrence rate after radical resection is 29-41%, median survival time is 5-10 months after recurrence. Though lymph node metastasis is a poor prognostic factor of ESCC and can develop even in superficial cancer, the detailed mechanisms of that are not elucidated well. Recently, various studies have indicated that extracellular vesicles (EVs) were involved in tumor progression and metastasis. We studied the mechanism underlying lymph node metastasis of ESCC by EVs. To evaluate the lymph node metastatic potential of tumor cell lines (TE-4, TE-8, KYSE30, KYSE70, EC-GI-10), each cell lines were transplanted in abdominal esophagus of C.B-17/scid mouse. TE-4, TE-8, and KYSE30 could estab-