

第18回

Pharmaco-Hematology Symposium

～悪液質(cachexia)に迫る・
その基礎、診断、治療に向けて～

プログラム・抄録集

会期 ◆ 2017年 6月25日(日)

会場 ◆ 大阪ガーデンパレス 大阪市淀川区西宮原1-3-35

実行委員長 ◆ 天野 富美夫 大阪薬科大学 生体防御学研究室

実行委員長挨拶

第18回 Pharmaco-Hematology シンポジウム

実行委員長 天野 富美夫 大阪薬科大学
生体防御学研究室

この度、第18回 Pharmaco-Hematology シンポジウムの実行委員長を仰せつかりました。開会にあたり、ひと言、ご挨拶申し上げます。

このシンポジウムは、当初、薬学関係者が血液製剤について学ぶ目的で1993年に発足した Pharmaco-Hematology 研究会を前身とし、それを引き継ぐ形で、2000年からは日本薬学会生物系薬学部会が主催してきました。これまでの17回のシンポジウムでは、血液、免疫、炎症、がん等、血液や造血系に関連する分野の研究から、最新の知見や研究成果の発表が行われてきました。

第18回のシンポジウムは「**悪液質(cachexia)に迫る・その基礎、診断、治療に向けて**」をテーマにしました。その背景として、薬学分野における基礎研究と臨床研究の調和と融合が模索されていることがあります。今まさに、大学だけでなく、企業・研究所などの薬学に関わる分野、そして医療の現場を含めて、広い範囲で問題をとらえ、さまざまな角度から研究を進めることが求められています。

一方、急速な高齢化とともに、わが国では国民の二人に一人ががんに罹患し、三人に一人ががんで亡くなる時代を迎えました。また、医療・介護の制度の面からは、拠点病院・がん専門病院における治療から地域包括ケアの推進を目指して在宅医療への移行の重要性が叫ばれ、薬局の薬剤師の役割として、在宅医療への関与が求められるようになりました。しかし、いつの時代にも、最新の医療の発展のためには、基礎研究に向かう、たゆまぬ情熱と努力の継続が必須であり、その成果に学び、それを応用して、患者の苦しみを取り除こうとする医療人の献身的な行為が必要とされます。

この会では、ランチョンセミナーにおける悪液質についての吉田先生の教育講演に続き、シンポジウム1では悪液質に関する基礎、シンポジウム2では悪液質に関する臨床、をそれぞれ3名の講師の先生にご講演いただきます。また、一般演題では、大学の教員や学生を含め、多くの活発な研究成果の発表をお願いします。本シンポジウムを通じて、あらたな研究・治療・診断・検査等へのヒントが生まれることを祈念しています。

最後になりますが、本シンポジウムの開催に際し、日本薬学会近畿支部の協賛ならびに学校法人大阪医科薬科大学・大阪薬科大学のご後援を戴きました。また、多くの企業の皆様からのご寄付と要旨集への広告の掲載によるご援助を戴きました。ここに厚くお礼申し上げます。

プログラム

2017年(平成29年)6月25日(日) 開場 9:00

開会の挨拶 9:25～ 実行委員長：天野 富美夫

一般演題1 9:30～10:34

座長：坂口 実(大阪薬科大学薬学部 生体機能解析学研究室)

01 重炭酸ナトリウムの濃度がマクロファージ活性化に及ぼす影響

○川上 智也、小池 敦資、天野 富美夫
大阪薬科大学薬学部 生体防御学研究室

02 単球由来マイクロパーティクルの血液凝固活性と組織因子の発現について

○武田 剛寛¹⁾、外川 弘大¹⁾、中谷 絵理子²⁾、石橋 賢一¹⁾、大藏 直樹¹⁾、
厚味 巖一¹⁾
1) 帝京大学薬学部 病態生理学研究室、2) 帝京大学薬学部 製剤学研究室

03 慢性蕁麻疹の病態と血管内皮細胞由来マイクロパーティクルの関係解明

○柳瀬 雄輝¹⁾、中谷 絵理子²⁾、厚味 巖一³⁾、内田 一恵¹⁾、川口 智子¹⁾、秀 道広¹⁾
1) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 皮膚科学研究室、2) 帝京大学薬学部 製剤学研究室、
3) 帝京大学薬学部 病態生理学研究室

04 血液凝固亢進作用に着目した脂肪細胞由来マイクロパーティクルの刺激による変化

○外川 弘大¹⁾、武田 剛寛¹⁾、中谷 絵理子²⁾、石橋 賢一¹⁾、大藏 直樹¹⁾、
厚味 巖一¹⁾
1) 帝京大学薬学部 病態生理学研究室、2) 帝京大学薬学部 製剤学研究室

一般演題2 10:40～11:28

座長：早川 磨紀男(東京薬科大学薬学部 衛生化学教室)

**05 Acetaminophen 誘発肝障害に免疫反応は関与するか
— 一反応性代謝物と inflammasome 反応との関連性 —**

○加藤 隆児¹⁾、井尻 好雄¹⁾、林 哲也¹⁾、Utrecht Jack²⁾
1) 大阪薬科大学薬学部 循環病態治療学研究室、2) Faculty of Pharmacy, University of Toronto

06 末梢血 B 細胞の抗体遺伝子レパトア解析から見る免疫応答

○築地 信、辻 勉
星薬科大学薬学部 微生物学教室

07 アクリジンオレンジ染色血球のフローサイトメトリーによる有核血球細胞の分類

○佐藤 圭¹⁾²⁾、上原 あずさ²⁾、木下 紗也香²⁾、八木 美波²⁾、松林 篤志²⁾、
永井 豊³⁾、加藤 尚志¹⁾²⁾

1) 早稲田大学教育学部 理学科 生物学専修、2) 早稲田大学大学院先進理工学研究科 生命理工学専攻、
3) 早稲田大学理工学研究所

～休憩(20分間)～

ランチョンセミナー(教育講演) 11:50～12:40

座長：天野 富美夫(大阪薬科大学)

知っているようで知らない悪液質の基礎から緩和ケアまで

吉田 健史(近畿大学医学部附属病院がんセンター緩和ケアセンター・腫瘍内科兼務 講師)

～休憩(15分間)～

ポスターセッション 12:55～13:55

P1 細胞膜リモデリングに伴う TLR2/4 のリガンド非依存的会合と NF- κ B 活性化

○上田 愛奈、早川 磨紀男

東京薬科大学薬学部 衛生化学教室

P2 ヒト骨髄性白血病細胞 HL-60 の増殖と生存に及ぼす プロリルオリゴペプチダーゼ阻害薬の影響

○今 海斗¹⁾、天野 佑美²⁾、三木 佳苗²⁾、阪出 晴香²⁾、田中 智²⁾、坂口 実²⁾

1) 大阪薬科大学大学院薬学研究科 生体機能解析学研究室、
2) 大阪薬科大学薬学部 生体機能解析学研究室

P3 培養乳がん細胞に及ぼすアシタバ含有カルコン類の増殖抑制作用

○田中 智¹⁾、澤田 有里¹⁾、芝野 真喜雄²⁾、谷口 雅彦²⁾、坂口 実¹⁾

1) 大阪薬科大学薬学部 生体機能解析学研究室、2) 大阪薬科大学薬学部 生薬科学研究室

P4 高脂肪食負荷がもたらす“肺組織インスリン抵抗性”による COPD 病態増悪機構

○野原 寛文¹⁾²⁾、亀井 竣輔¹⁾²⁾、藤川 春花¹⁾²⁾、中嶋 竜之介¹⁾、丸田 かすみ¹⁾、
川上 太聖¹⁾、Mary Ann Suico¹⁾、猿渡 淳二³⁾、甲斐 広文¹⁾、首藤 剛¹⁾

1) 熊本大学大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学分野、
2) 熊本大学大学院リーディングプログラム HIGO、3) 熊本大学大学院薬学教育部 薬物治療学分野

P5 ヒトスキルス胃癌細胞株、HSC-39細胞のCDDP及び5-FU耐性変異株の作製とその性質

○村瀬 博子¹⁾、奥中 真白¹⁾、玉木 理衣¹⁾²⁾、柳原 五吉³⁾、小池 敦資¹⁾、
天野 富美夫¹⁾

1) 大阪薬科大学薬学部 生体防御学研究室、

2) 神戸医療センター中央市民病院 治験・臨床試験管理センター、

3) 国立がん研究センター先端医療開発センターバイオマーカー探索 TR 分野

シンポジウム1 13:55～15:25

座長：辻 勉(星薬科大学薬学部 微生物学教室)

「悪液質(Cachexia)に関する基礎」

S-1 悪液質の発生機序 13:55

三吉 範克(大阪府立成人病センター 外科)

S-2 脂質代謝と悪液質 14:25

藤森 功(大阪薬科大学 病態生化学研究室)

S-3 サイトカインストームと悪液質 14:55

井尻 好雄(大阪薬科大学 循環病態治療学研究室)

～休憩(15分間)～

シンポジウム2 15:40～17:10

座長：厚味 徹一(帝京大学薬学部 病態生理学研究室)

「悪液質(Cachexia)に関する臨床」

S-4 終末期のがん患者に対する在宅医療 15:40

土井 正樹(在宅療養支援診療所 土井医院)

S-5 終末期のがん患者に対する薬剤師の関与 16:10

千島 巳幸(クオール株式会社 健康サポート薬局推進本部・在宅推進部)

S-6 終末期のがん患者における疼痛コントロールとオピオイド製剤 16:40

細川 泰博(クラフト株式会社 薬局事業部・地域連携グループ)

学生優秀発表賞の授賞 17:15

閉会の挨拶 17:25 実行委員長：天野 富美夫

懇親会（情報交換会） 18:00～20:00

抄 録

知っているようで知らない 悪液質の基礎と臨床

吉田 健史

近畿大学医学部附属病院がんセンター緩和ケアセンター

皆さんは悪液質についてどのようなイメージをお持ちでしょうか。「癌に栄養を取られて痩せてくる」など何となくのイメージはできても、正確な定義や病態生理を問われると実はあまり理解していないことに気付かされるのではないだろうか。悪液質の特徴は骨格筋の喪失(サルコペニア)を伴う体重減少であり、脂肪組織の減少が主となる飢餓とは異なる。悪液質の機序としては古典的には「ワールブルク効果」の関与が、近年ではIL-6をはじめとした炎症性サイトカインにより惹起される全身性の慢性炎症がその本態であると考えられているが、現在においても完全なコンセンサスが得られているわけではない。治療により悪液質自体を改善することは困難であるが、全身の慢性炎症により生じる倦怠感・食欲不振など種々の症状緩和にはステロイドが有効である。また悪液質は飢餓とは異なり栄養療法への反応が乏しいが、悪液質の段階を前悪液質(pre cachexia)・悪液質(cachexia)・不可逆的悪液質(refractory cachexia)に分けて考え、各段階に応じて適切な栄養・輸液管理を行うことが重要である。本講演ではこのような悪液質の基礎に関してこれまでに分かっていることを、また実臨床における栄養・輸液管理やステロイドの処方例などについても分かりやすく概説する。

悪液質の発生機序

○三吉 範克

大阪国際がんセンター 消化器外科(旧 大阪府立成人病センター)

「がん」は最も死亡率の高い治療の難しい疾患の一つであり、累積がん罹患リスクは男性が63%、女性が47%とも報告されている。この「がん」は進行に伴い、食欲の低下や体重減少といった主訴が出現し、栄養不良に陥ることが知られている。このような栄養不良に伴う衰弱した状態は、古くから悪液質という言葉で表現されている。この悪液質の特徴として脂肪組織や骨格筋量の低下が挙げられるが、単なる栄養補給により食欲の低下とエネルギー消費の増大を補うだけでは十分に改善を認めないことから、この悪液質はがんなどの病態における腫瘍由来物質やサイトカイン、種々の代謝異常が関与しているものと考えられ、基礎研究レベルの解明がすすめられている。

がん臨床においては、外科治療に加えて様々な薬物療法の開発や放射線治療など、がんの制圧を目指した治療開発は目覚ましい進歩を遂げている。多くの固形がんにおいては外科治療が今なお最も根治率の高い治療法であるが、術後の再発転移のリスクを考慮して化学療法や放射線治療が選択されることもある。当センターでは根治切除を目指した集学的治療を行っているが、術後の補助療法については副作用等の問題もあり個々の患者のリスクに応じて選択的に行うことが望まれている。この予後に関わる再発や転移のリスクに関して、当科のデータベースを用いて、臨床病理学的因子に加えて、術前の悪液質に関わる評価についても検討した。

今回、悪液質の発生機序と病態、その評価の臨床的な意義について報告する。

終末期のがん患者に対する薬剤師の関与

○千島 已幸

クオール株式会社 健康サポート薬局推進本部 在宅推進部

保険薬局薬剤師の在宅医療への関わりが医療関係者や市民に理解され、期待されてきている。在宅医療と言うと、やはり寝たきりの患者や認知症への対応が主となることが多い。が、ここ数年の診療報酬改定の影響から終末期を在宅で過ごすがん患者さんが少しずつではあるが増加してきている。それに伴い、今まではあまり対応することがなかった終末期のがん患者への対応も保険薬局でも求められるようになった。

今回のシンポジウムでは保険薬局薬剤師として関わった身近な症例を基に、保険薬局薬剤師の現在と未来について述べると共に、実体験から今後、在宅医療でがん患者に関わる薬剤師のみなさんへのメッセージを贈りたい。

終末期のがん患者における疼痛コントロールと オピオイド製剤

○細川 泰博

クラフト株式会社 薬局事業部 地域連携グループ

がん対策基本計画の重点的に取り組むべき課題として「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」が掲げられている。世界保健機関 (WHO) によるがん疼痛治療法が発表されて30年を経過したが、他の先進諸国に比べていまだ日本における医療用麻薬の消費量が少ない現状にある。緩和ケアチームの機能強化に加えて、がん患者が住み慣れた家庭や地域での療養や生活を選択できるように在宅緩和ケアにおいても、がん疼痛治療における薬剤師の専門性を活かした活躍が期待されている。

がん疼痛治療における薬剤師の役割の1つ目は、がん患者やその家族へのオピオイド鎮痛薬を中心としたがん疼痛治療における薬物療法のアドバイスや指導である。オピオイドの定時薬の意義やレスキュー薬服用のタイミング、副作用対策としての下剤や制吐薬の使用法。「麻薬は最後の手段」、「麻薬を使うと命が縮む」、「麻薬による精神依存」、「麻薬の副作用」など、様々な不安に耳を傾けながら適切な指導すること。鎮痛薬の使用目的は単に痛みを取ることではなく、痛みでできないことを解決し、質の高い生活を送るためであることなどを指導することが必要である。

薬剤師の2つ目の役割は、医療者に対する専門的なアドバイスである。痛みの強さ、性質、パターンなどの詳細な評価による鎮痛薬や鎮痛補助薬の選択、オピオイドスイッチングや投与経路変更時のアドバイス、薬物相互作用など体内動態の知識を活かしたアドバイス、副作用の評価とその対策に関する提案など、薬剤師の専門性を活かした支援が求められている。

今回は、臨床現場で遭遇するオピオイド鎮痛薬の体内動態や副作用対策におけるアドバイスや提案について述べたい。

重炭酸ナトリウムの濃度がマクロファージ活性化に及ぼす影響

○川上 智也、小池 敦資、天野 富美夫

大阪薬科大学薬学部 生体防御学研究室

【目的】 マクロファージは全身に分布し、多様な性質を示すことで生体防御に大きな役割を果たす。我々は、マクロファージの活性化の表現型が培地の種類によって変化することを明らかにしたが、その要因の一つが重炭酸ナトリウムの濃度であることを特定した。そこで、本研究は重炭酸ナトリウムの濃度がマクロファージの活性化に及ぼす影響を詳しく解析することを目的とした。

【方法】 マウスマクロファージ系細胞株、J774.1/JA-4細胞を LPS と IFN γ で刺激する際に各濃度の重炭酸ナトリウムを加え、種々のマクロファージ活性化の指標の変化を解析した。NO の産生量は蛍光法、TNF- α と IL-1 β の産生量は ELISA 法により定量した。さらに、遺伝子発現は RT-PCR 法、タンパク発現は Western blot 法により定量的に解析し、重炭酸ナトリウムの影響を調べた。

【結果と考察】 培地中の重炭酸ナトリウムの濃度依存的に、活性化マクロファージが産生する NO 量が上昇した。また、誘導型 NO 合成酵素の遺伝子及びタンパク発現においても同様な変化が確認された。さらに、TNF- α 、IL-1 β 産生量に対しても影響がみられた。これらの結果から、重炭酸ナトリウム濃度の上昇によって、マクロファージの LPS/IFN γ の応答性が亢進する可能性が示された。今後は、重炭酸イオン、ナトリウムイオン等の濃度の影響について解析を行い、マクロファージ活性化を調節する環境因子の特定ならびにメカニズムの解析を行う。

アクリジンオレンジ染色血球の フローサイトメトリーによる有核血球細胞の分類

○佐藤 圭¹⁾²⁾、上原 あずさ²⁾、木下 紗也香²⁾、八木 美波²⁾、
松林 篤志²⁾、永井 豊³⁾、加藤 尚志¹⁾²⁾

1) 早稲田大学教育学部 理学科 生物学専修

2) 早稲田大学大学院先進理工学研究科 生命理工学専攻

3) 早稲田大学理工学研究所

全ゲノム情報の解読と、オミックスやゲノム編集技術の応用が可能となった動物種は急速に拡大している。その結果、生命現象の探索研究は哺乳動物のみならず「従来の非モデル動物のモデル動物化」が発展中である。末梢血球数算定(CBC)は、動物の健康状況の基本指標の一つであり、正確性と迅速性に優れた自動血球計数器が普及した。一方、哺乳類以外のモデル動物の開発で問題となるのは、市販の自動血球計数器が適用できない有核赤血球および血小板に相当する有核栓球の血算であり、CBC測定は古典的な徒手法に依存している。この問題を解決するために、本研究では核酸に結合する蛍光色素であるアクリジンオレンジ(AO)染色とFCMを組み合わせて、両生類ネツタイツメガエルとアフリカツメガエルの有核血球の自動血球計数法を検討した。FCM解析で、DNA量の異なる2集団が存在した。まずDNA量の多い細胞集団について細胞の大きさ(FSC)と複雑性(SSC)およびRNA量について解析した。DNA量が多く、FSC・SSCともに低い栓球・RNA量がやや多い好酸球、RNA量の多い好塩基球・好中球の3集団の分画に成功した。また赤血球はDNA量、RNA量が少ない細胞集団であった。遠心塗抹標本上で血球の大きさが異なるネツタイツメガエルとアフリカツメガエルで、同様の解析が可能であったことから、AOを使用したFCM解析では有核血球をもつ動物の身体状況把握に有用な手法であると考えられた。

細胞膜リモデリングに伴う TLR2/4 の リガンド非依存的会合と NF- κ B 活性化

○上田 愛奈、早川 磨紀男

東京薬科大学薬学部 衛生化学教室

【目的】 脂質膜ドメインのリモデリングにより、Toll like receptor (TLR) family の局在コンパートメントが変化し、リガンド非依存的に TLR2/4 引き起されるというモデルを提唱し、その機構を解明を目指す。

【方法】 過酸化水素または上皮増殖因子 (EGF) で刺激した細胞を対象とし、TLR2, TLR4 活性化の指標として核へ移行した NF- κ B p65 subunit を immunoblotting または免疫染色で検出した。

【結果と考察】 類表皮癌由来の A431 細胞は、通常の上皮系癌細胞に比べて、極めて高レベルの EGF 受容体を発現している。これまでに、A431 細胞を酸素ストレスに曝露した際、TLR2 または TLR4 依存的に NF- κ B が活性化することを報告している。今回、A431 細胞を EGF 刺激した際、TLR2/4, MyD88, TRAF6 に依存して NF- κ B が活性化することを見いだした。EGF 受容体、TLR2/4 は脂質膜上のラフトと呼ばれる構造に局在していることから、これらの細胞では脂質膜ドメインのリモデリングが起き、TLR2/4 およびその下流分子の会合が酸素ストレス曝露や EGF 受容体活性化によって起きている可能性が考えられる。

ヒトスキルス胃癌細胞株、HSC-39細胞の CDDP 及び5-FU 耐性変異株の作製とその性質

○村瀬 博子¹⁾、奥中 真白¹⁾、玉木 理衣¹⁾²⁾、柳原 五吉³⁾、
小池 敦資¹⁾、天野 富美夫¹⁾

1)大阪薬科大学薬学部 生体防御学研究室

2)神戸医療センター中央市民病院 治験・臨床試験管理センター

3)国立がん研究センター先端医療開発センターバイオマーカー探索 TR 分野

【目的】 スキルス胃癌は浸潤転移が多い難治性のがんで、化学療法を主としてS-1とシスプラチン(CDDP)が用いられるものの、奏効率が低い(5年生存率は15%程度)。原因としてがん細胞の薬剤耐性獲得が考えられるため、本研究では、ヒトスキルス胃癌細胞株、HSC-39細胞から5-FU及びCDDP耐性株を樹立し、薬剤耐性獲得機構を解明することを目的とした。

【方法】 ヒトスキルス胃癌細胞株、HSC-39 Cl#3細胞にEMSを加えて遺伝子変異を誘導した後、5-FUまたはCDDPを含む培地で培養して薬剤耐性株を樹立した。それらの性質は、WST-1を用いた細胞増殖試験による定量的な耐性度の解析、形態観察、及びFlow Cytometerによる細胞周期の解析によって評価した。

【結果と考察】 5FU耐性株は、50%の阻害濃度を示す IC_{50} が親株の1.3倍の上昇であったが、90%の阻害濃度を示す IC_{10} は $100\mu\text{M}$ 以上に上昇した。またCDDP耐性株は、 IC_{50} が親株の5.1倍上昇した。さらに細胞周期の解析から、5-FU処理後の5-FU耐性株は、親株と同様のパターンであるが、sub- G_1 におけるアポトーシス細胞が増加した。一方、CDDP処理後のCDDP耐性株は、親株と異なり、 G_2/M arrestを免れる集団が出現した。以上の結果より、これらの細胞培養系を用いて薬剤耐性の評価が可能であること、及び、5-FUとCDDPの併用、あるいは他の薬剤との併用による化学療法がスキルス胃癌の治療法として適切であることが示唆された。

第18回 Pharmaco-Hematology シンポジウム
プログラム・抄録集

実行委員長：天野 富美夫

事務局：大阪薬科大学 生体防御学研究室
〒569-1094 大阪府高槻市奈佐原4-20-1
TEL/FAX：072-690-1054
E-mail：phsymp-18@gly.oups.ac.jp

出版：株式会社セカンド
〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025
<http://www.secand.jp/>

第18回
Pharmaco-Hematology シンポジウム
事務局

大阪薬科大学 生体防御学研究室
〒569-1094 大阪府高槻市奈佐原4-20-1
TEL/FAX: 072-690-1054
E-mail: phsymp-18@gly.oups.ac.jp