

# 白壁の街、美観地区

倉敷が誇る美しい町並み「美観地区」。レトロな雰囲気とおしゃれなお店が建ち並びます。

白壁の町並みのなかにそびえたつ、印象的なギリシャ神殿風の大きな建物が大原美術館です。日本有数の西洋美術館として、古今東西の貴重な美術品が数多く展示されています。エル・グレコの「受胎告知」、モネの「睡蓮」など世界的名画が、間近で鑑賞できるとあって、多くの美術ファンが訪れています。



大原美術館

## 倉敷民芸館



「日常の暮らしを美しく」をモットーに、世界中の生活用具を収集、展示している珍しい博物館。江戸時代の建物を改装し、内装もその情緒を残して利用しています。館内には約600点の民芸品、生活品が展示されており、所蔵品であれば約10,000点。そのコレクションはかなりの見応えがあります。昭和25年に来館したイギリスの詩人ブランデンが、ここの2階から眺めた景色に感動して詩を残したのは有名な逸話。

大橋家住宅

日本郷土玩具館

大橋家住宅

倉敷アイビースクエア

いがらしゆみこ美術館

## 倉敷考古館



江戸時代の米倉を利用して、1950年に開館した考古学資料を展示した博物館。岡山県一帯から出土した、旧石器時代から弥生時代、古墳時代などの貴重な発掘物が展示されています。また、古い時代に栄えた吉備地方について知るための資料を年代順に見る事ができます。その他古代南米ペルーの土器なども収集されています。



# 倉敷チボリ公園

デンマークのチボリ公園のスピリットを受け継いで開園した「倉敷チボリ公園」。花と緑の癒し系パークです。倉敷駅周辺は「チボリ公園」を中心に再整備され、より魅力的に変身しています。小さな感動があちらこちらに在る、是非それを見つけて下さい。



19世紀のコペンハーゲンの町並みを再現した「オールドコペンハーゲン」。北欧の輸入雑貨や倉敷チボリ公園のオリジナルグッズなども販売されている。



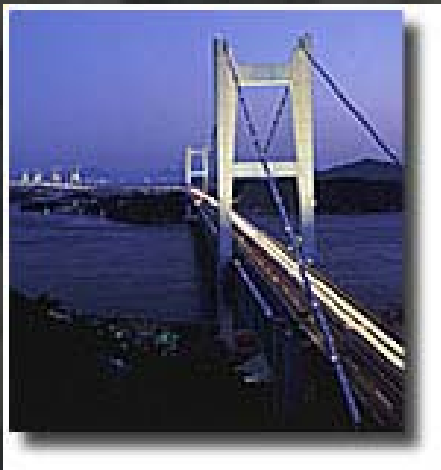
夜のアンデルセンホール。戦火で焼失したデンマーク・チボリ公園の初代コンサートホールを再現。

デンマークのチボリ公園のスピリットを受け継いで開園した「倉敷チボリ公園」。花と緑の癒し系パークです。倉敷駅周辺は「チボリ公園」を中心に再整備され、より魅力的に変身しています。小さな感動があちらこちらに在る、是非それを見つけて下さい。



# 倉敷周辺地域

瀬戸大橋と  
瀬戸の多島美



瀬戸内の海は、季節や時間により、刻々と見せる表情を変えます。お天気の日も雨が降っても、それぞれに趣のある景色が楽しめるのも瀬戸内の海の魅力のひとつ。また瀬戸大橋の雄大な姿を近くで眺められるのも、児島の海ならではの、人工美と自然美の融合を、ぜひ味わってみてください。

吉備の古墳群



吉備の平野には、大小さまざまな古墳が点在しており、かつては巨大な勢力がそこに存在していたことを物語っています。全国4番目の大きさを誇る前方後円墳の「造山古墳」や、姿の美しい「角取山古墳」、悲恋物語の伝説の残る「こうもり塚古墳」など、古代の息吹が感じられるスポットとして、全国から歴史ファンが訪れています。



吉備路のシンボルともいえる史跡。奈良時代、聖武天皇の発願により諸国に建てられた寺のひとつ。現在の建物は江戸時代に再建されたものです。とくに境内の五重塔は、吉備平野の自然と調和し、四季折々表情を変えて美しい姿を見せてくれます。

備中国分寺

円通寺公園



良寛和尚が約20年間修行された古刹。中世の戦乱で一度焼失し、江戸時代中期に良高禅師により曹洞宗の円通寺として復興しました。小山の頂上に建立されたお寺一帯は円通寺公園として整備されは、玉島の美しい港の景色が一望できます。春には盛大な良寛茶会が催されます。



学園創設者 川崎祐宣 先生

鹿児島県  
始良郡  
横川町  
生まれ



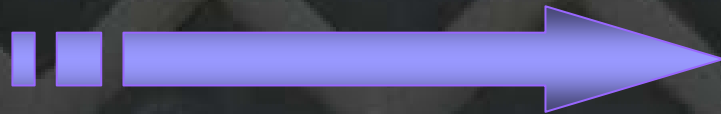
### 霧島連山の大パノラマ

↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
栗野岳	白鳥山	大森地区地熱発電	韓国岳	大浪池	獅子戸岳	新燃岳	中岳	高千穂峰
1,094m	1,363m		1,700m	1,411m	1,428m	1,421m	1,345m	1,574m

# 多発性骨髄腫：最近の話題

川崎医科大学衛生学 大槻剛巳

- ・ 特異的染色体転座の発見
- ・ 新規薬剤の導入(サリドマイド・プロテアソーム阻害剤)
- ・ 移植療法の進歩
- ・ 診療指針の策定(日本骨髄腫研究会編：平成15年度版)  
(事務局：国立国際医療センター内)
- ・ 分類、予後因子の見直し



川崎医科大学血液内科～衛生学における樹立ヒト骨髄腫細胞株を用いた検討



# 多発性骨髄腫

骨髄腫の発生 >> 進展

## 骨髄腫細胞

過剰発現遺伝子

骨髄腫特異的  
染色体転座

サイトカインとその受容体  
表面マーカー  
シグナル伝達

## 骨髄間質細胞

サイトカイン

血管増殖因子群

免疫学的修飾

樹状細胞, T細胞  
アポトーシスを誘導する細胞

## 多彩な臨床症状

骨病変

高タンパク血症

骨髄不全・神経症状

免疫不全・腎不全

高アンモニア血症

高アミラーゼ血症

高Ca血症・その他

## 抗骨髄腫薬剤

化学療法剤

サリドマイドと誘導体

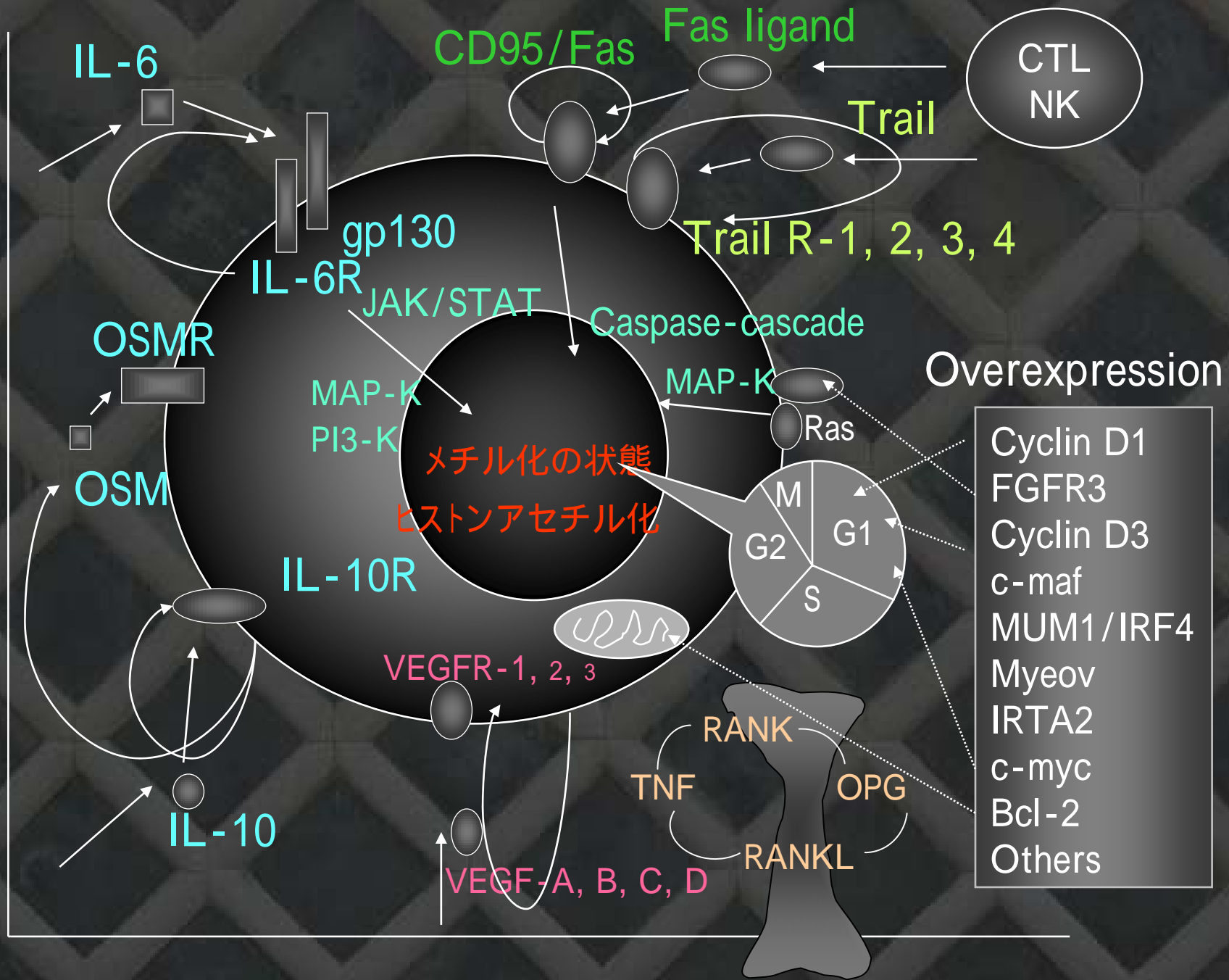
レチノイン酸 亜砒酸

スタチン ビタミンK

プロテアソーム阻害剤

その他

移植療法・免疫療法





# 川崎医科大学樹立(血内～衛生学)ヒト骨髓腫細胞株

細胞株	症例の年齢/性	Ig type	培養をした組織
KMM-1:	62/M	BJP-	皮下腫瘍 (10/23/79)
KMS-11:	67/F	Ig G-	胸水 (9/11/87)
KMS-12PE:	64/F	non-producing	胸水 (11/13/87)
	・ 胸水貯留時に高アミラーゼ血症		
KMS-12BM:	<KMS-12PEの姉妹株>		骨髓 (1/5/88)
KMS-18:	58/M	Ig A- to BJP-	末梢血 (5/22/96)
	・ 高アンモニア血症		
KMS-20:	65/F	Ig G-	骨髓 (6/13/97)
	・ 母娘例		
KMS-21BM :	62/M	Ig D-	骨髓 (1/9/98)
	・ 高アンモニア血症, 多発転移(皮膚, 膀胱 等)		
	<i>(KMS-21PE: 21BMの姉妹株あり, 現在は, 使用不可となる)</i>		
KMS-24:	62/M	Ig G-	骨髓 (6/30/98)
KMS-26:	50/M	Ig G-	胸水 (8/8/99)
KMS-27:	52/M	BJP-	末梢血 (4/28/98)
KMS-28PE:	77/F	Ig G-	胸水 (1/6/00)
KMS-28BM:	<KMS-28PEの姉妹株>		骨髓 (2/1/00)
KMS-33:	70/F	Ig G-	骨髓 (10/28/99)
	・ feeder layer 依存性増殖		
KMS-34:	60/F	Ig A-	胸水 (2/7/01)
	・ 高アミラーゼ血症		

# 骨髓腫特異的染色体転座

転座

過剰発現遺伝子

樹立株での陽性

t(11;14)(q13;q32)

cyclin D1

KMS-12PE, KMS-12BM  
KMS-21PE, KMS-21BM  
KMS-27

myeov

KMS-12PE, KMS-21PE

t(4;14)(q16.3;q32.3)

FGFR3

KMS-11 with mutation (G384D)  
KMS-18 with mutation (Y373C)  
KMS-34

MMSET/WHSC-1

KMS-28s

t(8;14)(q24;q32)

c-myc

KMM-1, KMS-20, KMS-28s

t(14;18)(q32;q21)

bcl-2

t(6;14)(p25;q32)

MUM1/IRF4

t(14;16)(q32.3;q23)

c-maf

KMS-11, KMS-26

t(6;14)(p21;q32)

cyclin D3

KMM-1, KMS-18

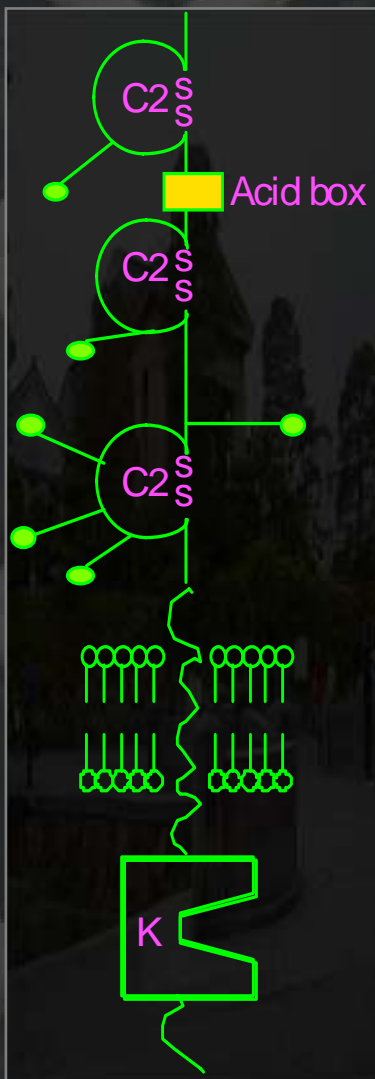
t(1;14)(q21;q32)

IRTA2

# FGFR3

- fibroblast growth factor receptor 3 -

纖維芽細胞増殖因子受容体3



染色体局座: 4p16.3

アミノ酸: precursor - 806, mature - 784

2つのチロシンキナーゼドメイン

3つのイムノグロブリン様ドメイン

FGFR3と骨系統疾患

常染色体優性遺伝 ----- 点突然変異

軟骨低形成症 (codon 538, 540)

軟骨無形成症 (codon 375, 380)

致死骨異形成症 I 型

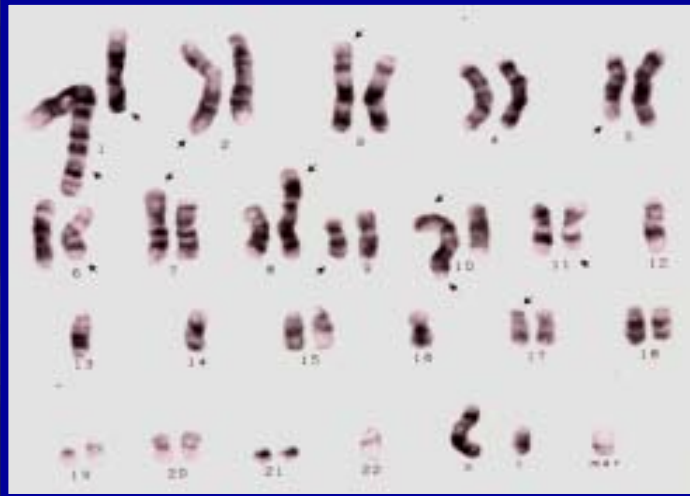
(codon 248, 249, 371, 373, 807)

致死骨異形成症 II 型

(codon 650)



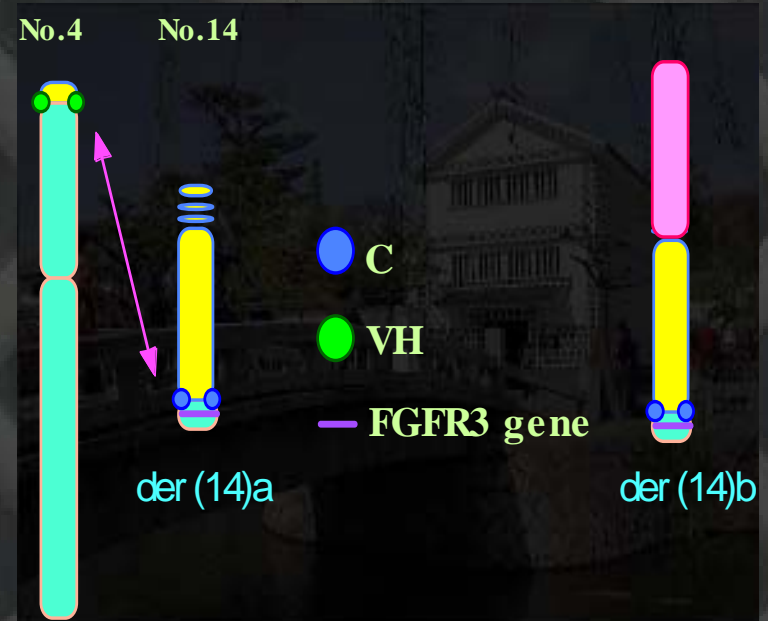
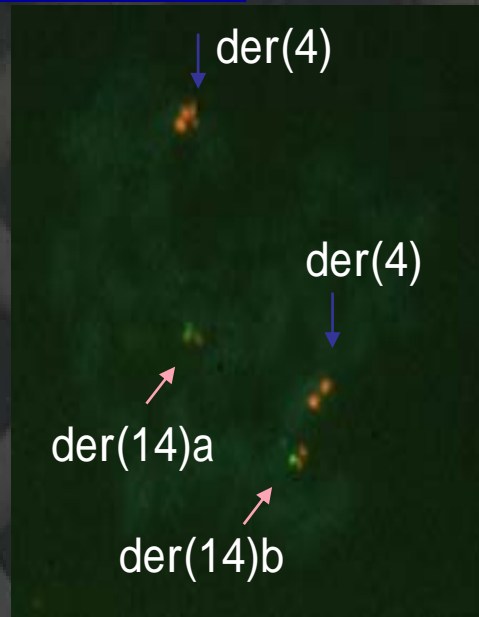
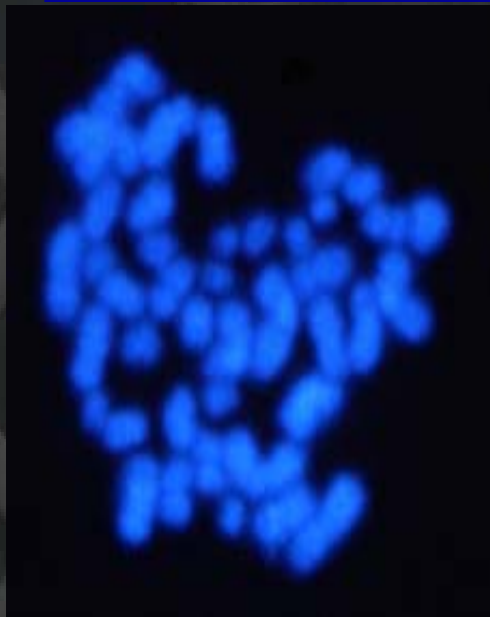
# KMS-18 核型 FISH解析 t(4;14)(p16.3;q32.3) と FGFR3遺伝子再構成の模式図



hypodiploid, mode 42

[36/50]

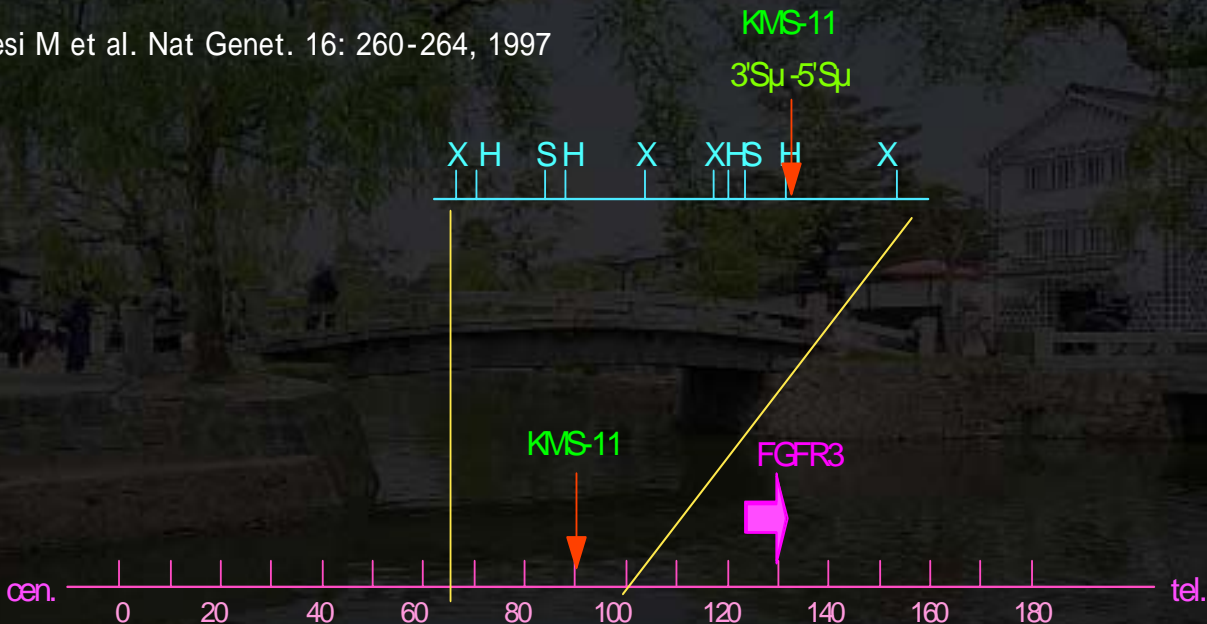
42, idem, -dup(1), add(1)(q32),  
 +trp(1)(q12q32), add(5)(q31)del(6),  
 +add(6)(q13), -add(9),  
 +der(9)add(9)(q11)add(9)(q22)  
 der(10)(add(10)(p11)add(10)(q24), -16,+mar



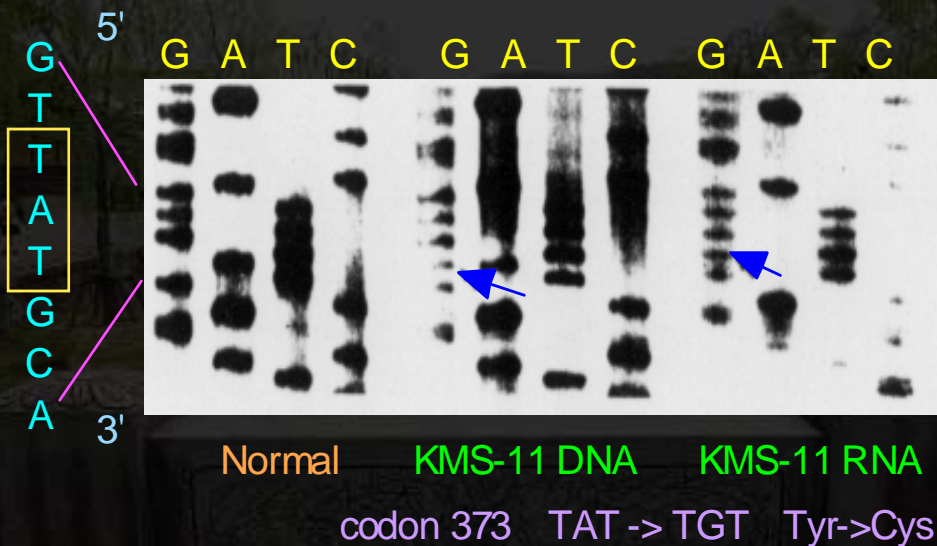
probe: 4p16.3 (red), Cg (green)



Chesi M et al. Nat Genet. 16: 260-264, 1997

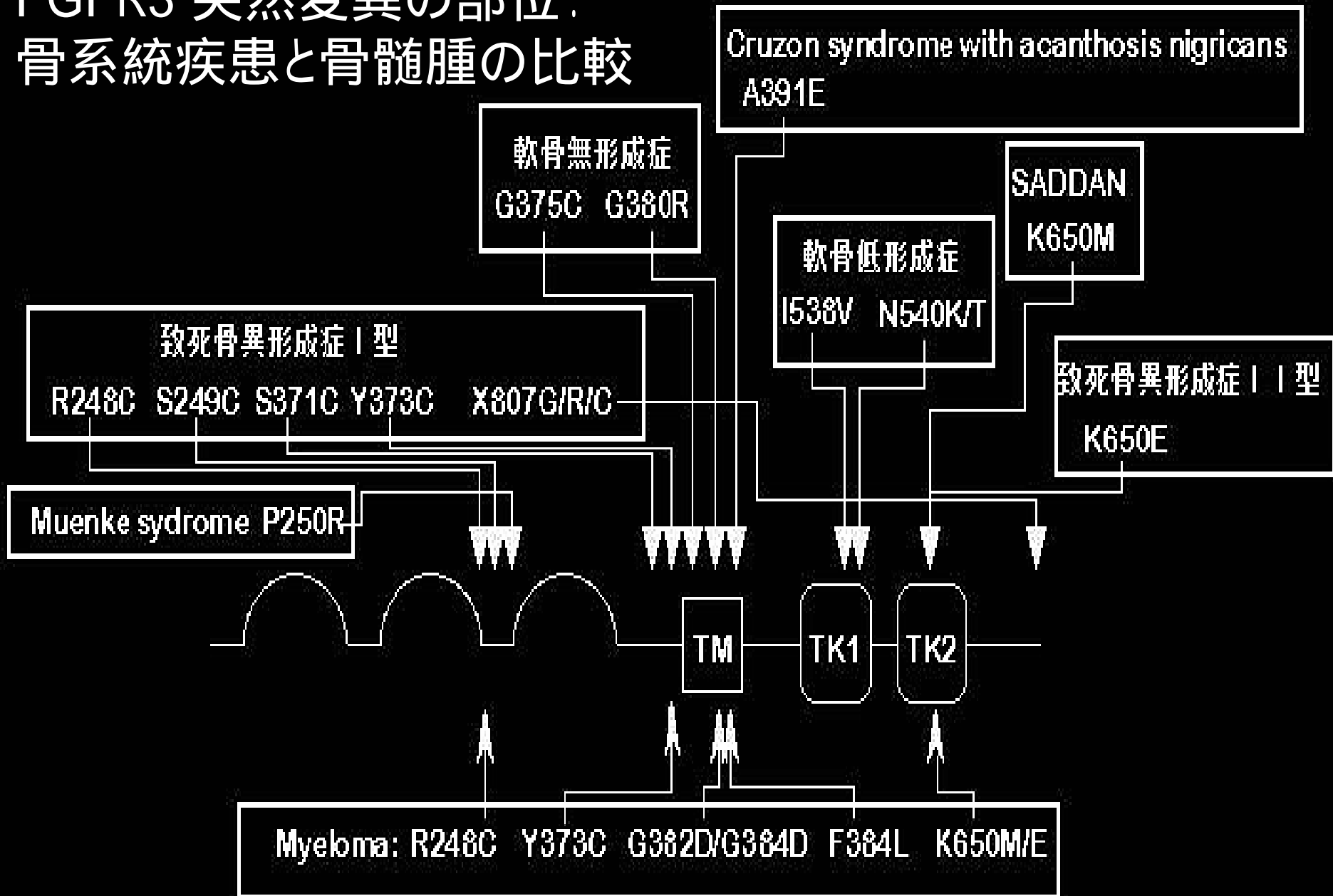


# KMS-11 株における切断点の検討と、突然変異の検索





# FGFR3 突然変異の部位： 骨系統疾患と骨髄腫の比較



# 骨髓腫特異的染色体転座

転座

過剰発現遺伝子

樹立株での陽性

t(11;14)(q13;q32)

cyclin D1

KMS-12PE, KMS-12BM  
KMS-21PE, KMS-21BM  
KMS-27

myeov

KMS-12PE, KMS-21PE

t(4;14)(q16.3;q32.3)

FGFR3

KMS-11 with mutation (G384D)  
KMS-18 with mutation (Y373C)

MMSET/WHSC-1

KMS-34  
KMS-28s

t(8;14)(q24;q32)

c-myc

KMM-1, KMS-20, KMS-28s

t(14;18)(q32;q21)

bcl-2

t(6;14)(p25;q32)

MUM1/IRF4

t(14;16)(q32.3;q23)

c-maf

KMS-11, KMS-26

t(6;14)(p21;q32)

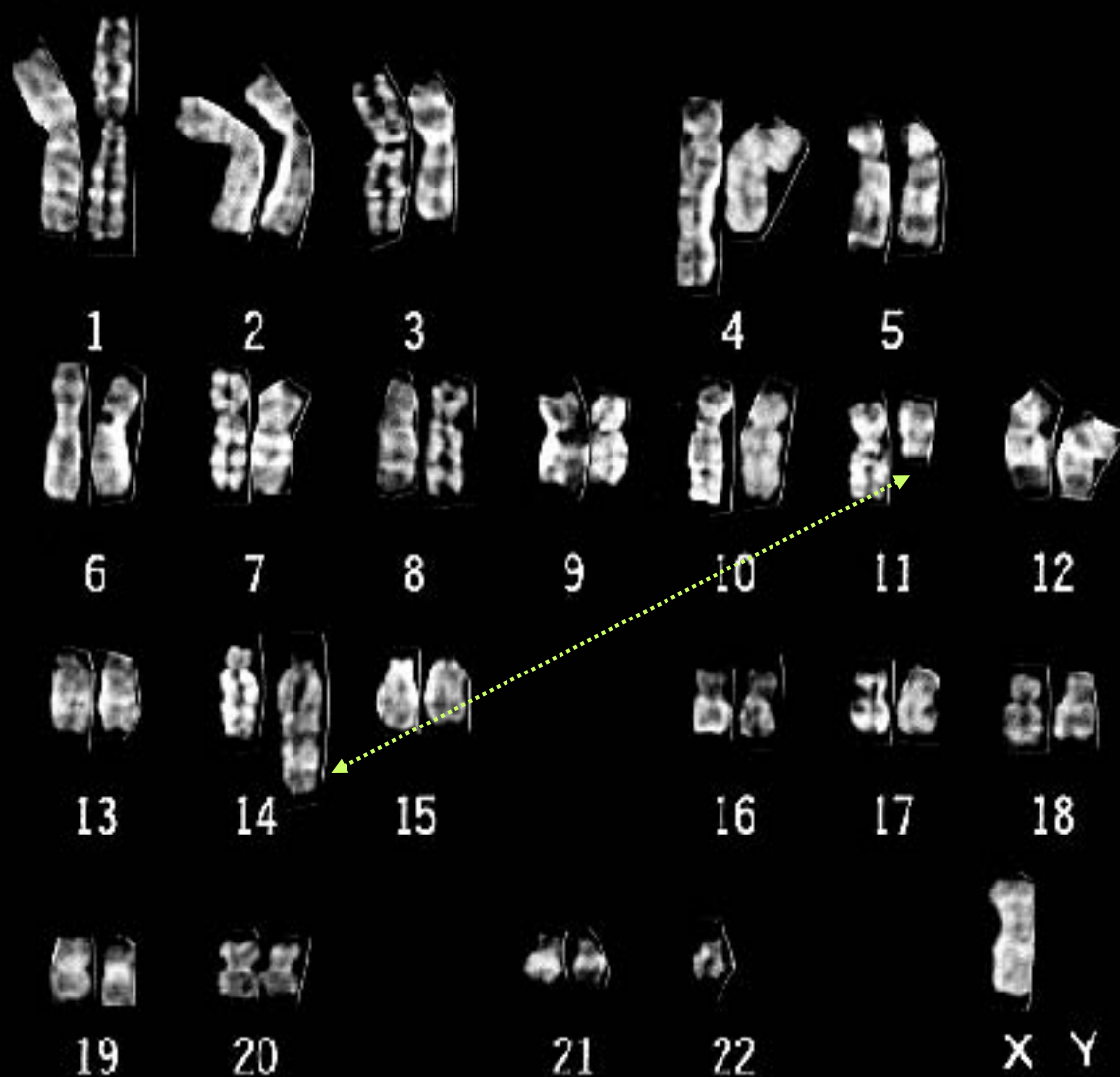
cyclin D3

KMM-1, KMS-18

t(1;14)(q21;q32)

IRTA2

# Karyotype : KMS-21-PE



44,X,-Y,  
 dup(4)(q21q31),  
 t(8;14)(q24;q32),  
 dic(10)t(1;10)(q10;p10),  
 t(11;14)(q13;q32),  
 -22

Myeloma cell in pleural effusion

Karyotype

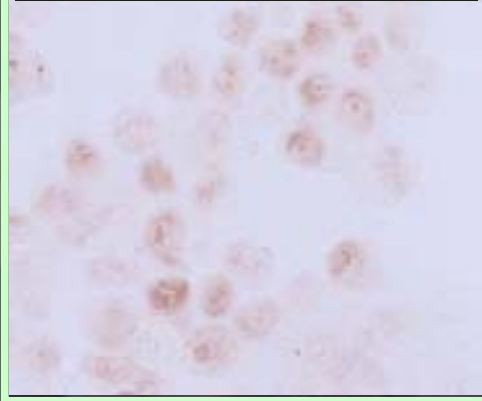
44, X,-Y, der(1;10)(q10;p10)  
 add(4)(q3?), t(8;14)(q24;q32)  
 t(11;14)(q13;q32)  
 add(12)(q11),-22



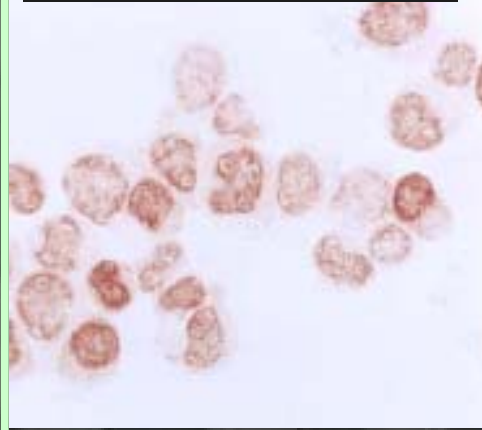


# 免疫染色：核をcyclin D1, D2で染色

cyclin D1 / KMS-21BM

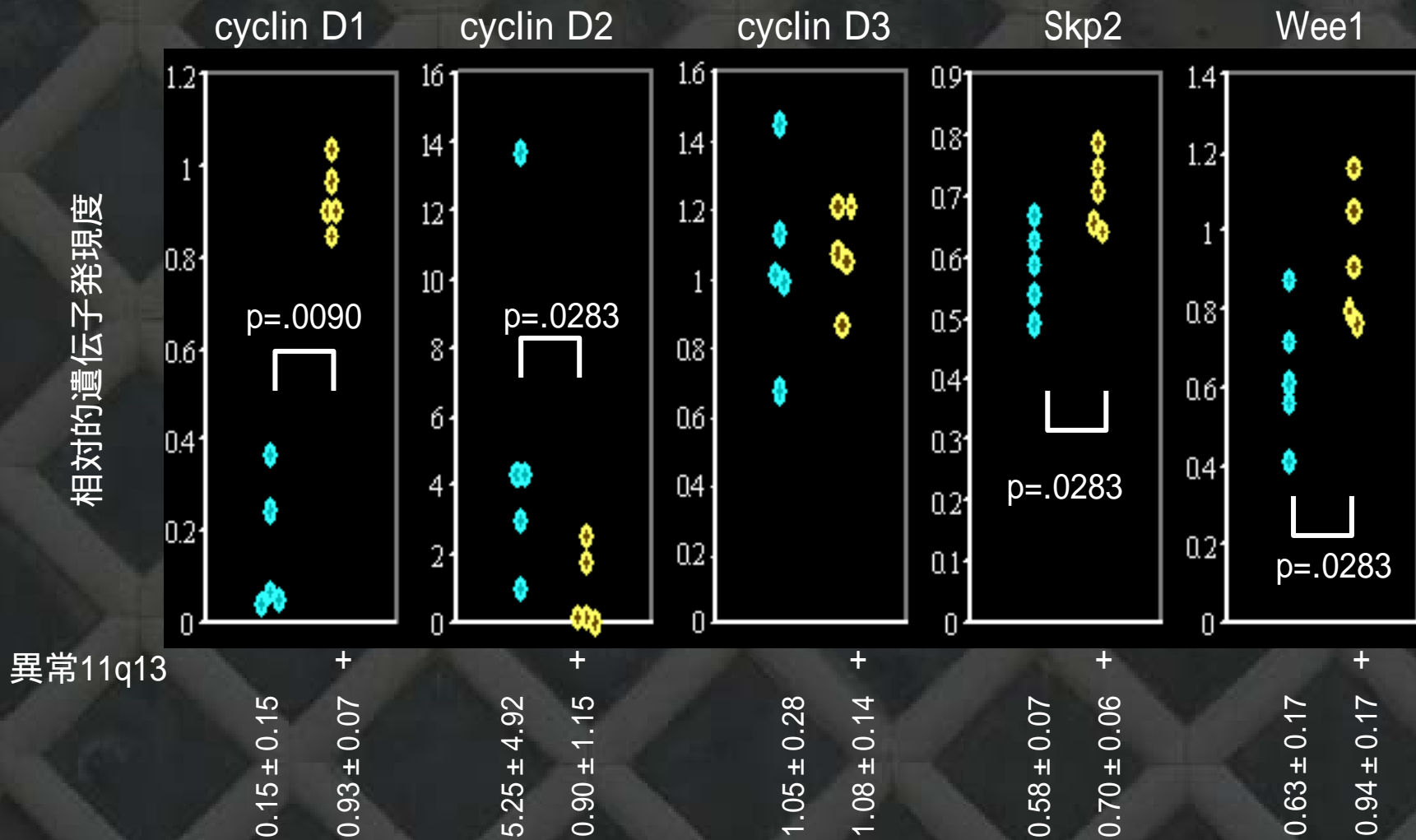


cyclin D2 / RPMI8226



Cell lines	cyclin D1	cyclin D2
KMM-1	+/	+/
KMS-11		+
<i>KMS-12PE</i>	+	
<i>KMS-12BM</i>	+	
KMS-18	+	
KMS-20		+/
<i>KMS-21PE</i>		+
<i>KMS-21BM</i>	+	
<i>U266</i>	+	
RPMI8226		+

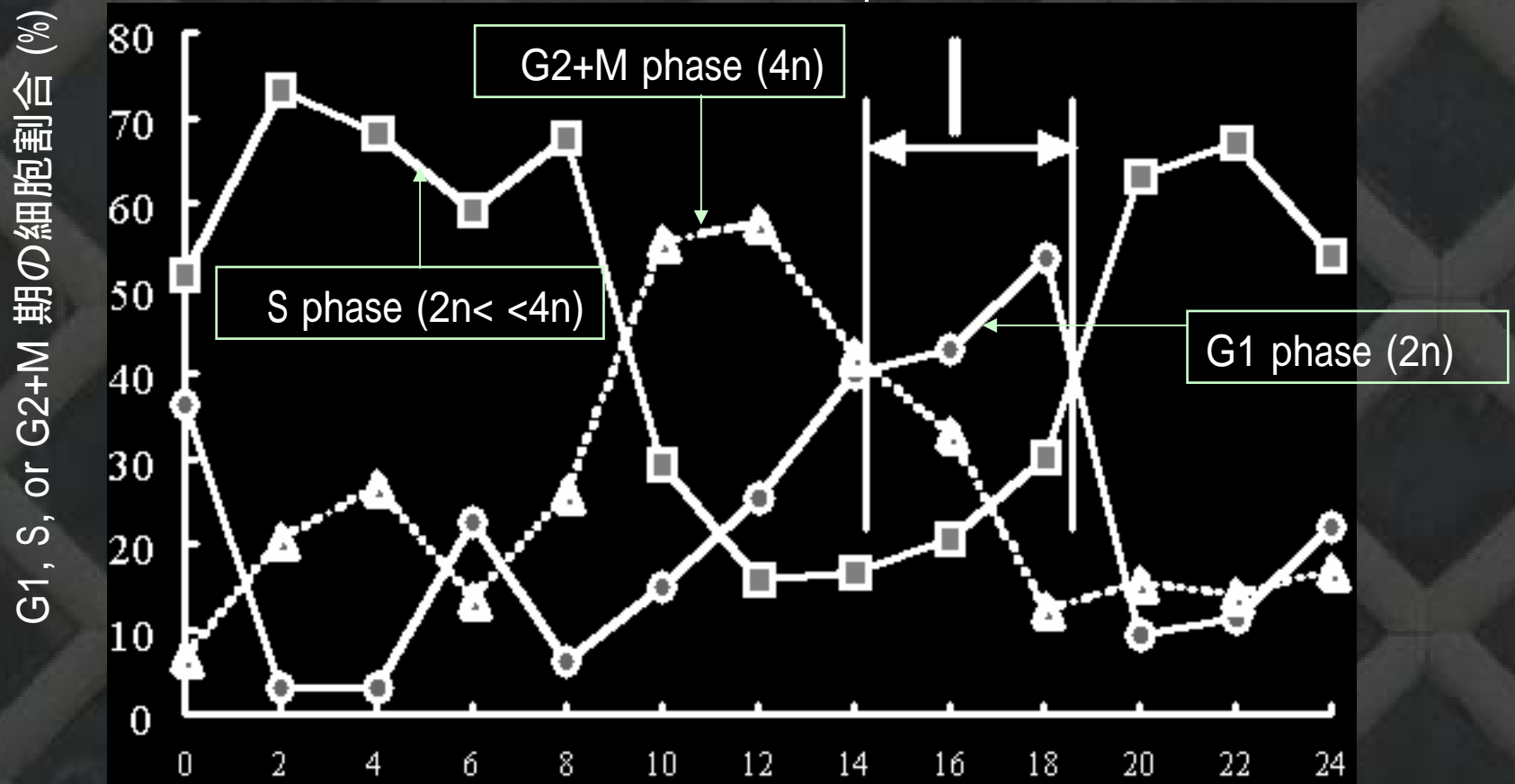
# 骨髓腫細胞株における異常11q13の有無による細胞周期調節遺伝子の相対的発現の比較





# 過剰発現あり: KMS-12PE 株における G1 細胞周期の測定

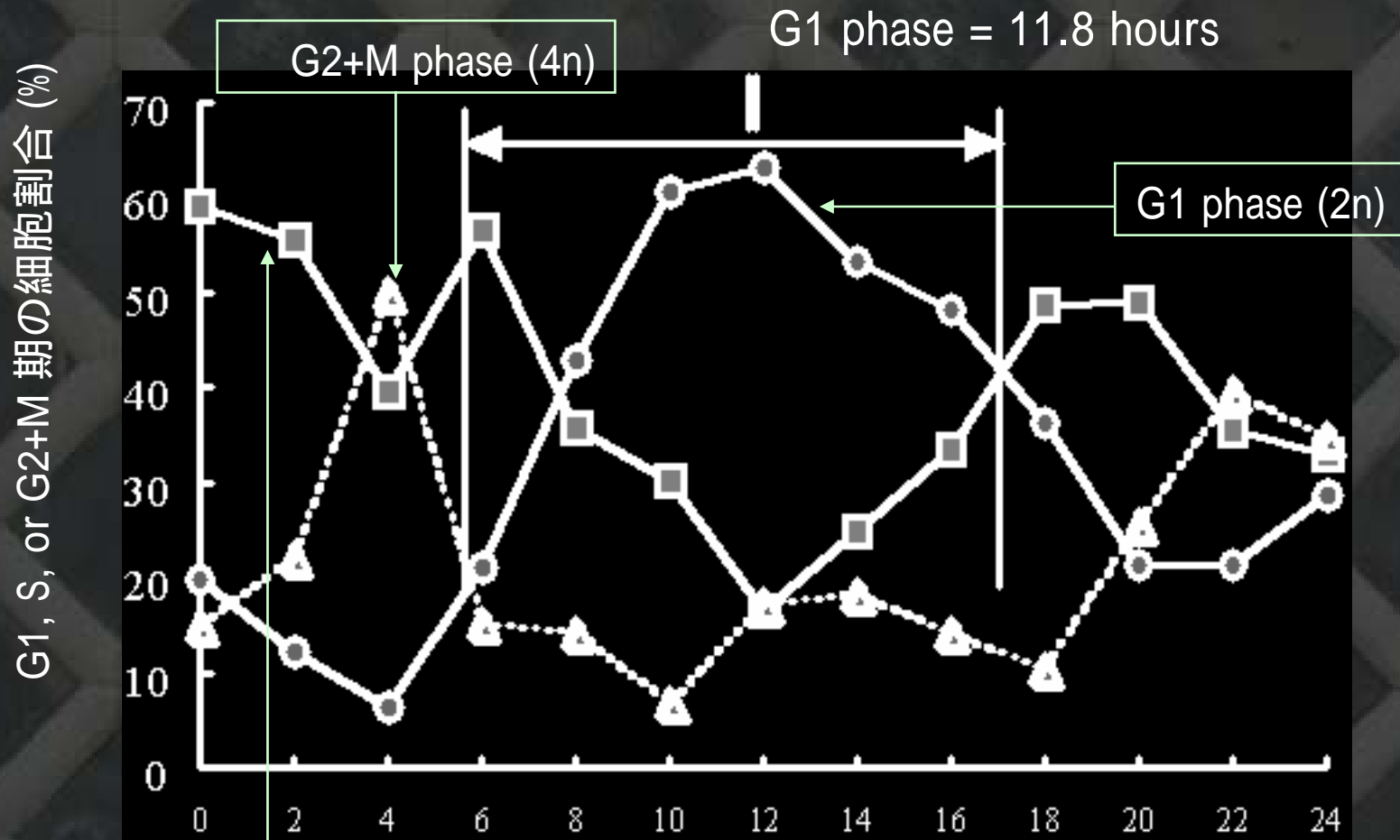
G1 phase = 4.3 hours



BrdUのパルスラベル後の培養時間 (h)

KMS-12PE

# 過剰発現なし: KMM-1 株における G1 細胞周期の測定



S phase (2n < 4n)

BrdUのパルスラベル後の培養時間 (h)

KMM-1

# 細胞株によるG1期の長さの分布

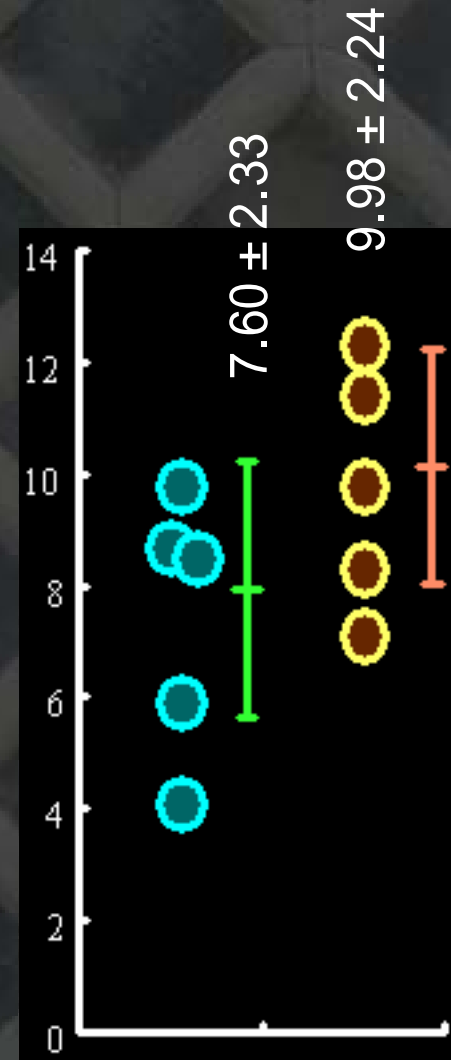
異常 11q13 (+) 5株  
(平均  $\pm$  SD =  $7.60 \pm 2.33$  時間)

And

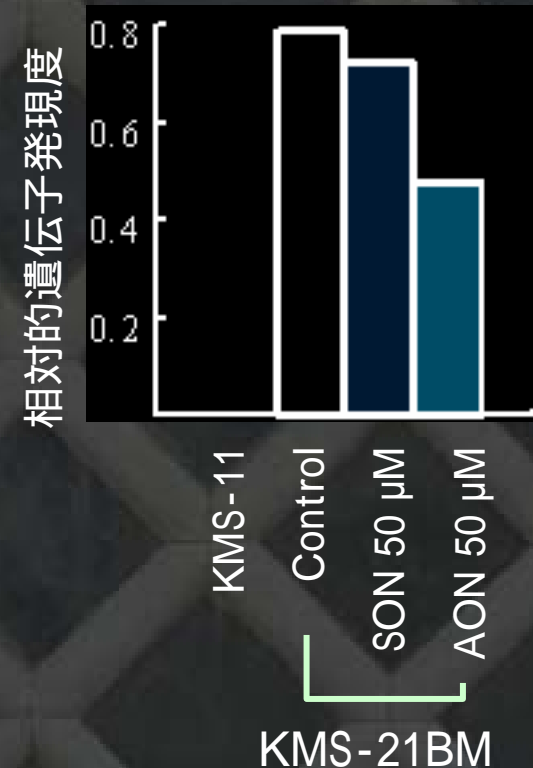
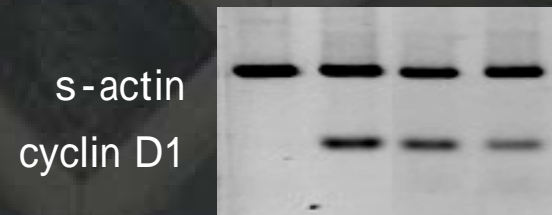
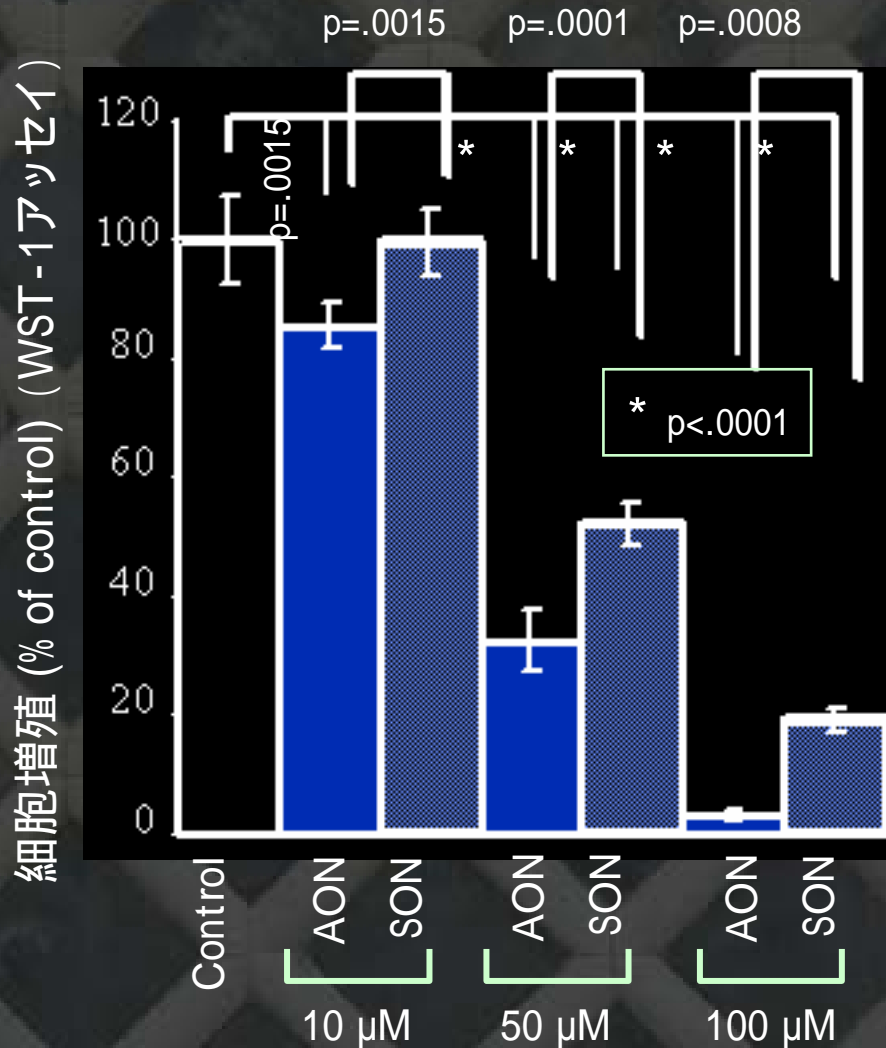
異常 11q13 (-) 5株  
( $9.98 \pm 2.14$  時間)

異常 11q13 +

G1期の長さ (時間)

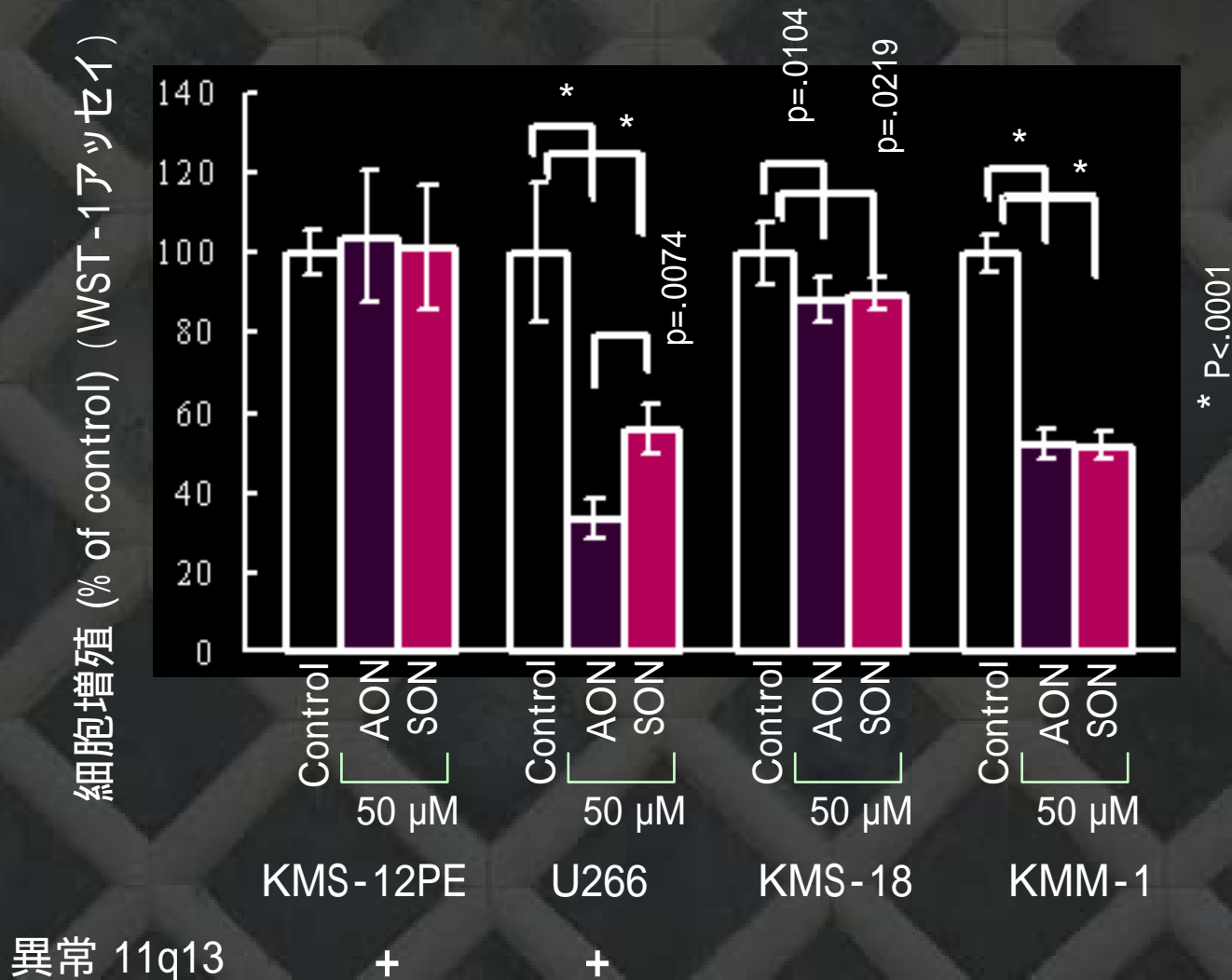


# cyclin D1 に対する antisense oligonucleotides の t(11;14) 陽性 KMS-21BM 株の増殖に及ぼす効果





# cyclin D1 に対する antisense oligonucleotides の 他のt(11;14) 陽性骨髄腫株の増殖に及ぼす効果



# 多発性骨髄腫

骨髄腫の発生 >> 進展

## 骨髄腫細胞

過剰発現遺伝子

骨髄腫特異的  
染色体転座

サイトカインとその受容体

表面マーカー  
シグナル伝達

## 骨髄間質細胞

サイトカイン

血管増殖因子群

免疫学的修飾

樹状細胞, T細胞  
アポトーシスを誘導する細胞

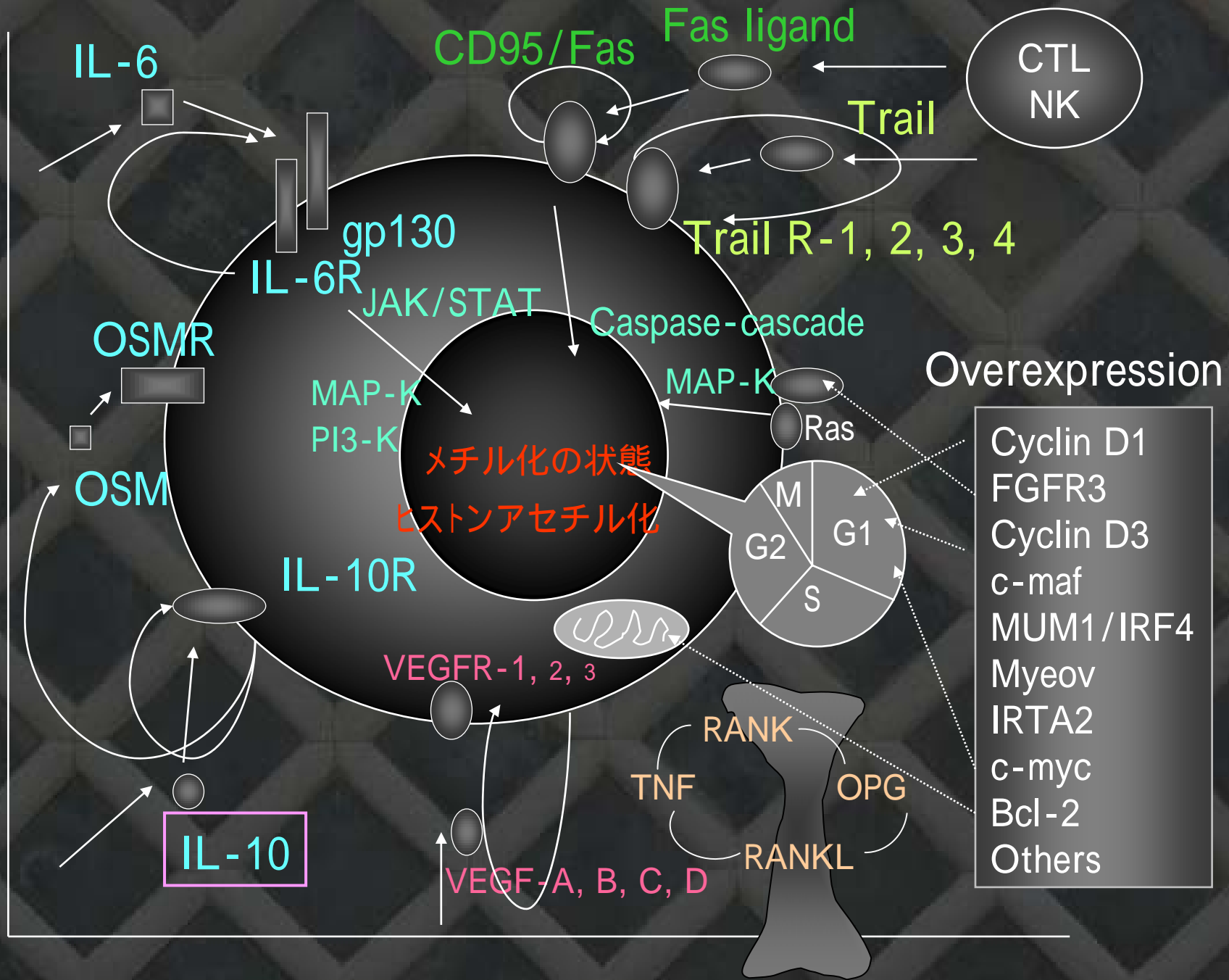
## 多彩な臨床症状

骨病変  
高タンパク血症  
骨髄不全・神経症状  
免疫不全・腎不全  
高アンモニア血症  
高アミラーゼ血症  
高Ca血症・その他

## 抗骨髄腫薬剤

化学療法剤  
サリドマイドと誘導體  
レチノイン酸 亜砒酸  
スタチン ビタミンK  
プロテアソーム阻害剤  
その他

移植療法・免疫療法



# 骨髓腫症例における血清IL-10濃度と骨髓細胞でのIL-10とIL-10受容体発現

Merville P, *et al*: Serum interleukin 10 in early stage multiple myeloma. Lancet 340, 1544-1545, 1992

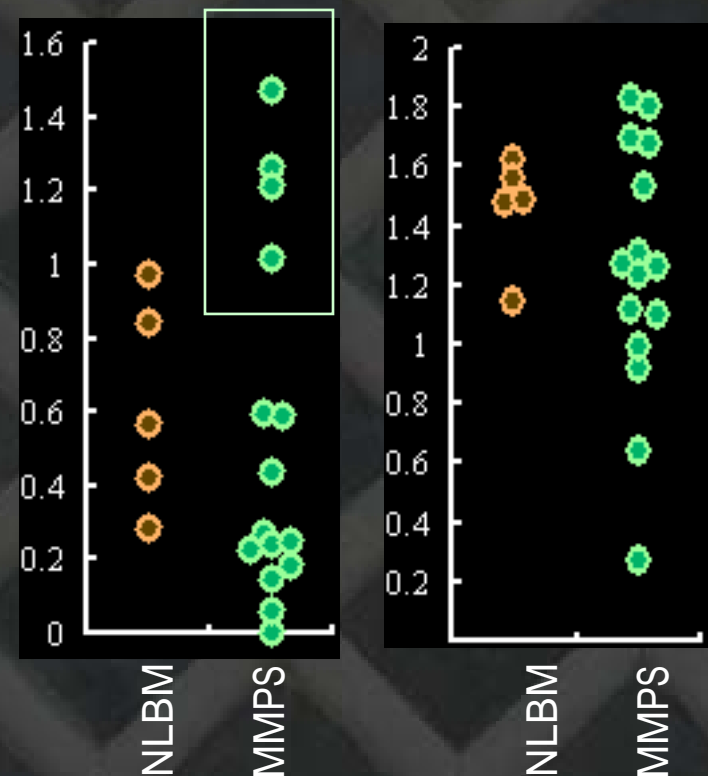
Early MM	20.0%
Advanced MM	2.5%
MGUS	0 %

Stasi R, *et al*: Serum interleukin-10 in plasma-cell dyscrasias. American Journal of Hematology 54, 335-337, 1997

MM	20.9%
MGUS	9.9%
Normal	7.5%

Urbanska-Rys H, *et al*: Relationship between circulating interleukin-10 (IL-10) with interleukin-6 (IL-6) type cytokines (IL-6, interleukin-11 (IL-11), oncostatin M (OSM)) and soluble interleukin-6 (IL-6) receptor (sIL-6R) in patients with multiple myeloma. European Cytokine Network 11, 443-451, 2000

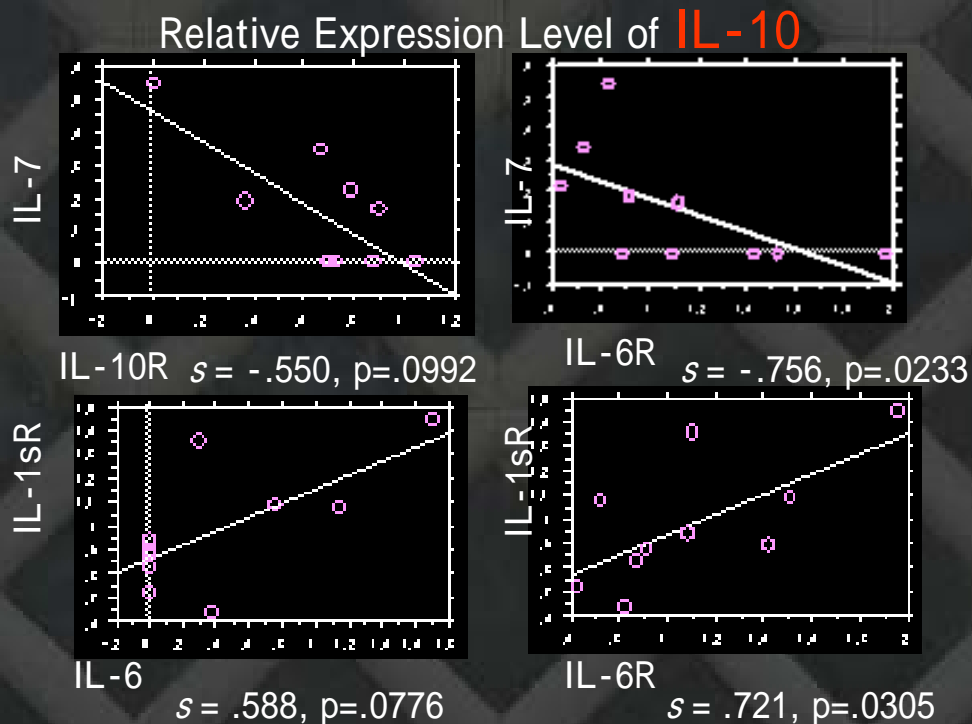
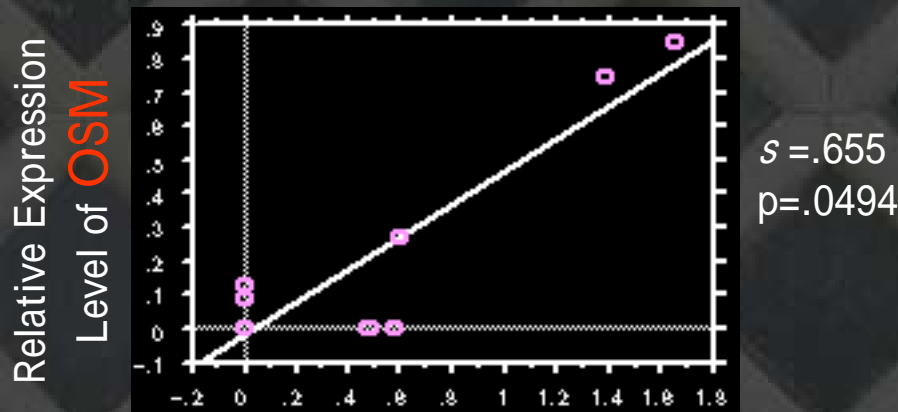
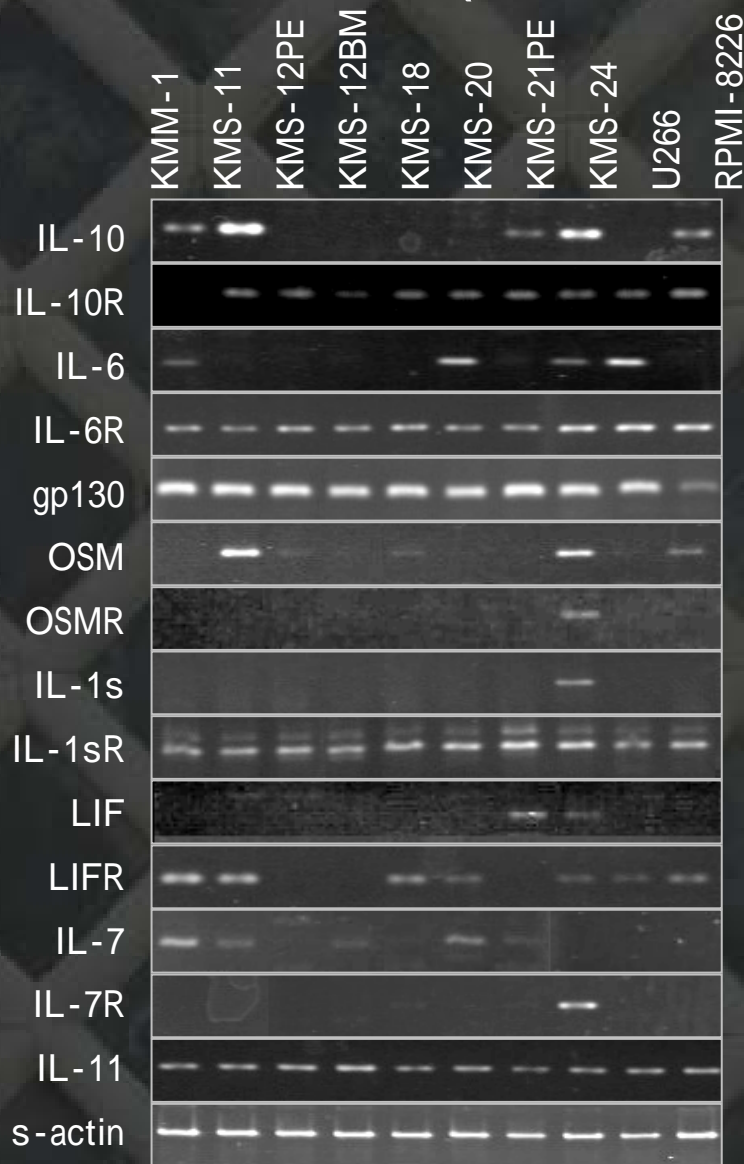
MM >> healthy  
 IL-10 in MM correlate with disease progression  
 light-chain disease,  
 hypercalcemia  
 elevated CRP



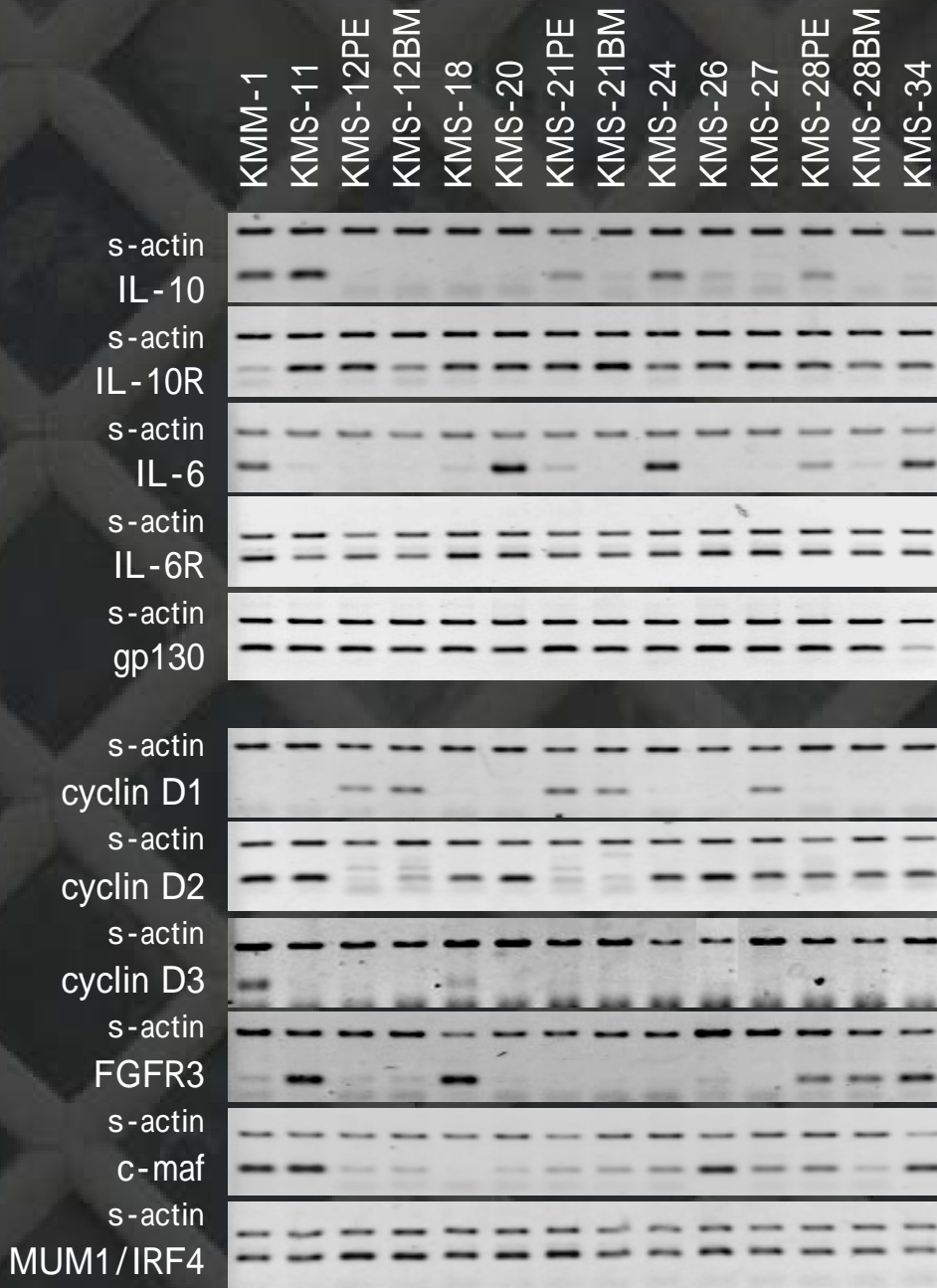
NLBM : Normal component bone marrow  
 MMPS : Myeloma primary specimens



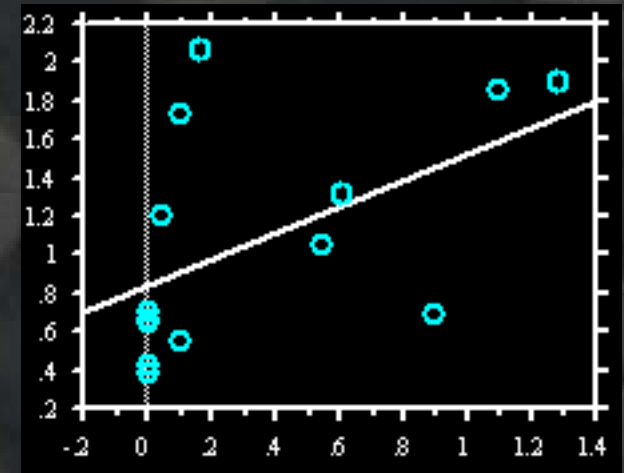
# 骨髓腫細胞株における IL-10 と gp130 関連サイトカイン (その受容体) の遺伝子発現



# 骨髓腫細胞株におけるサイトカインとその受容体, 特異的転座に伴う過剰発現遺伝子群の相対的遺伝子発現とその相関

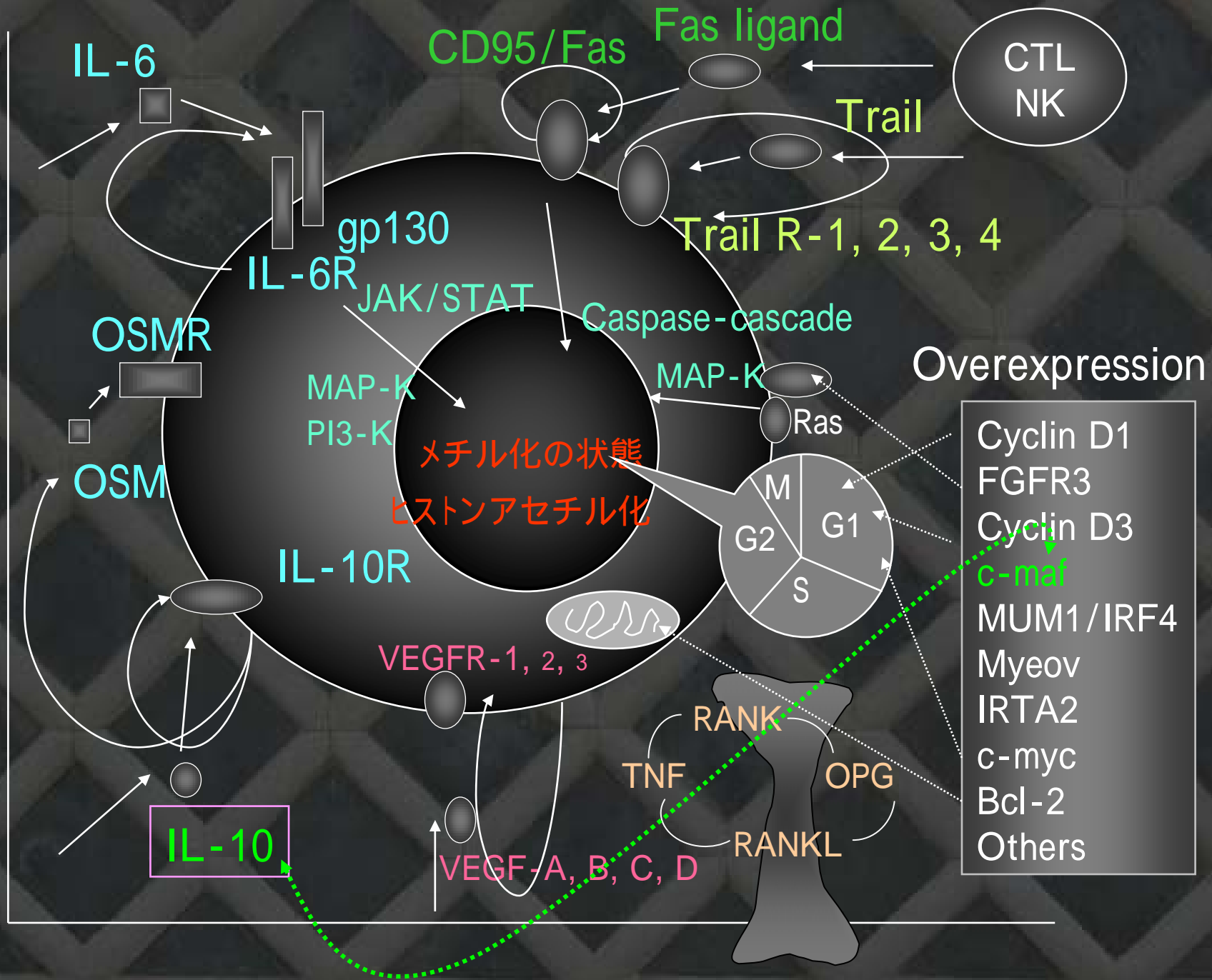


c-maf 遺伝子の相対的発現度



IL-10 遺伝子の相対的発現度

$s = .677, p = .0147$



# 多発性骨髄腫

骨髄腫の発生 >> 進展

## 骨髄腫細胞

過剰発現遺伝子

骨髄腫特異的  
染色体転座

サイトカインとその受容体

表面マーカー  
シグナル伝達

## 骨髄間質細胞

サイトカイン

血管増殖因子群

免疫学的修飾

樹状細胞, T細胞  
アポトーシスを誘導する細胞

## 多彩な臨床症状

骨病変

高タンパク血症

骨髄不全・神経症状

免疫不全・腎不全

高アンモニア血症

高アミラーゼ血症

高Ca血症・その他

## 抗骨髄腫薬剤

化学療法剤

サリドマイドと誘導體

レチノイン酸 亜砒酸

スタチン ビタミンK

プロテアソーム阻害剤

その他

移植療法・免疫療法



# ヒト骨髄腫細胞株9株の増殖に対するATRAの効果

ATRAによる骨髄腫細胞の増殖抑制

IL-6/IL-6受容体のループを抑える

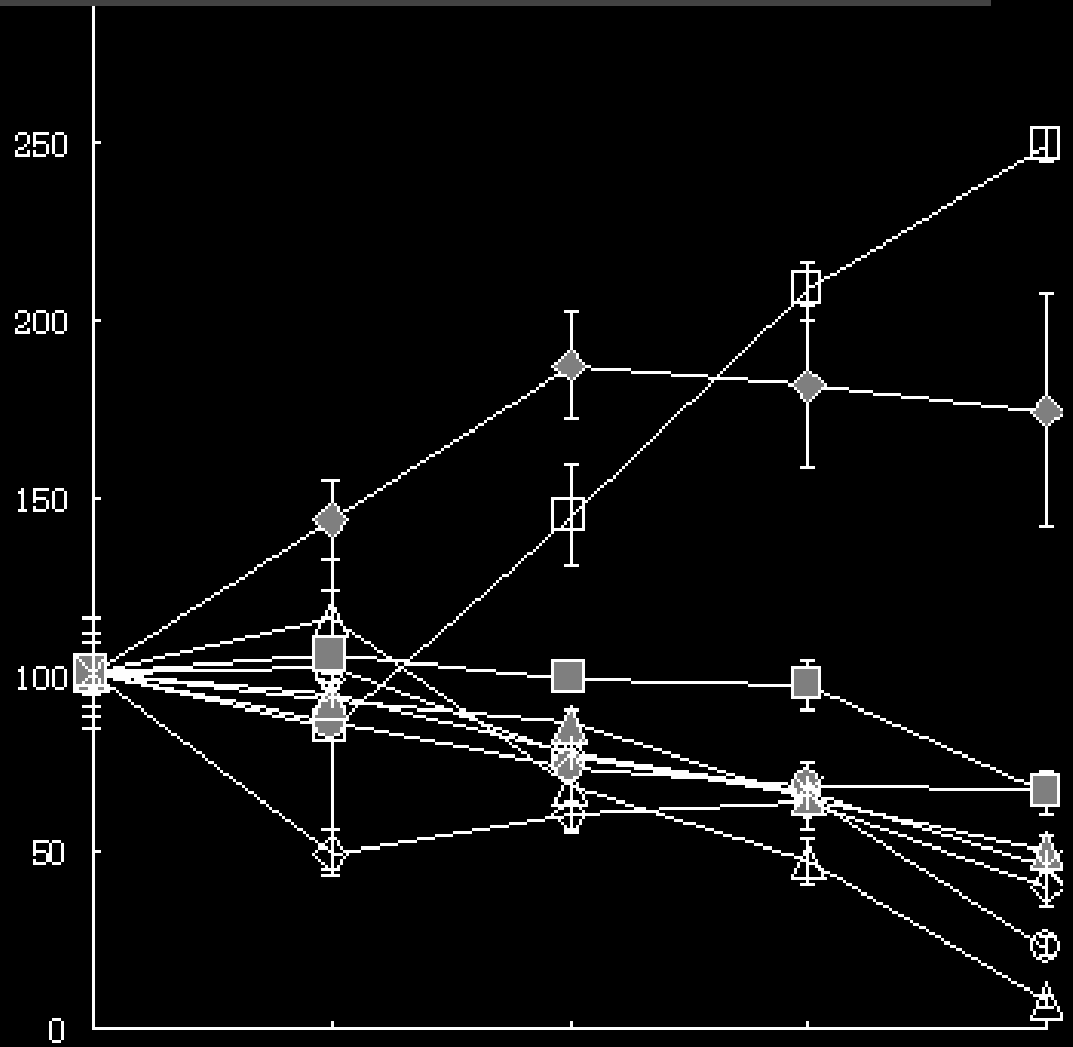
p21/サイクリン依存性キナーゼ阻害分子の発現亢進

Bcl-2の抑制によるアポトーシスの誘導

等々

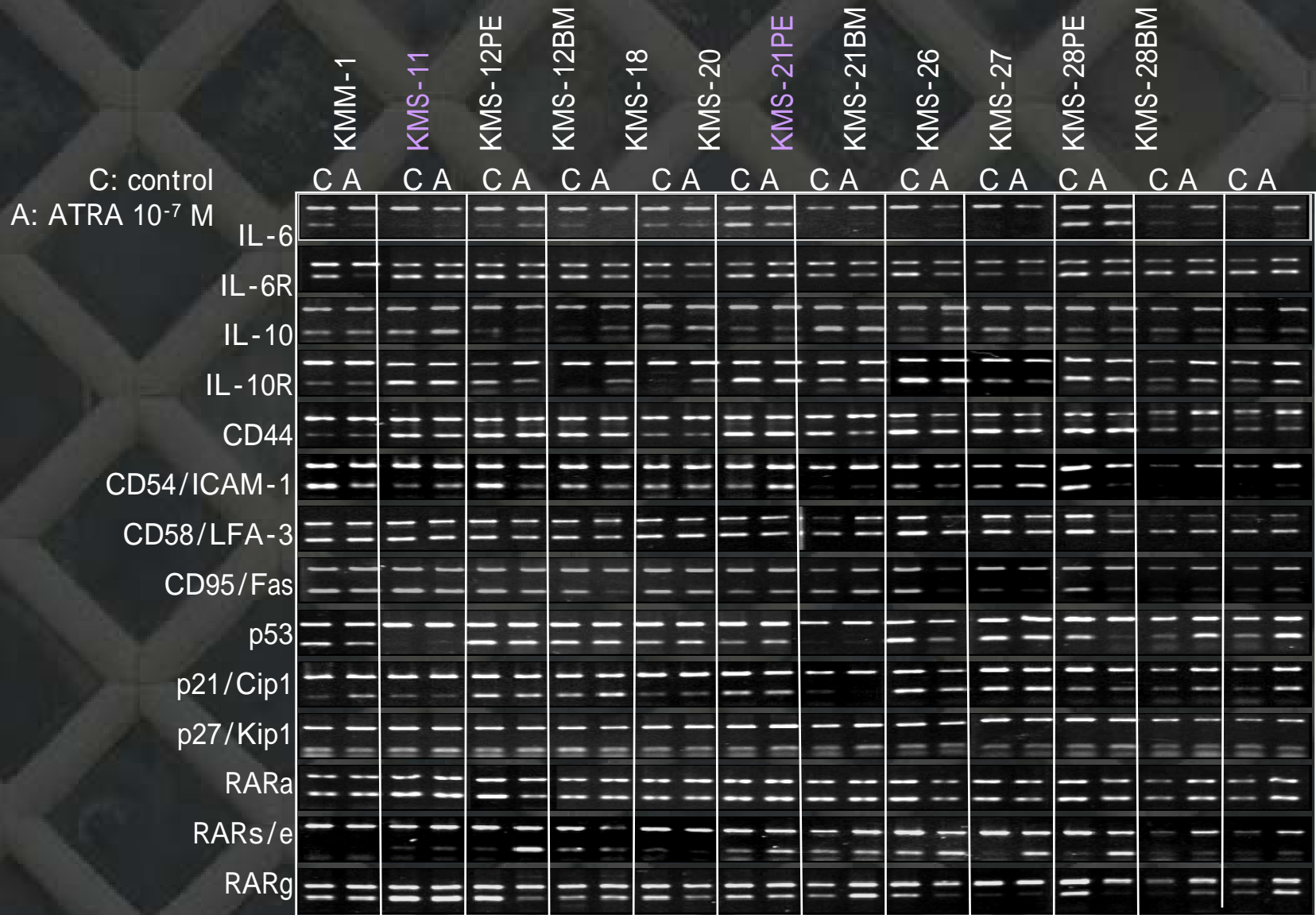
増殖率 (WST-1 assay)(% of control)

ATRA (M)



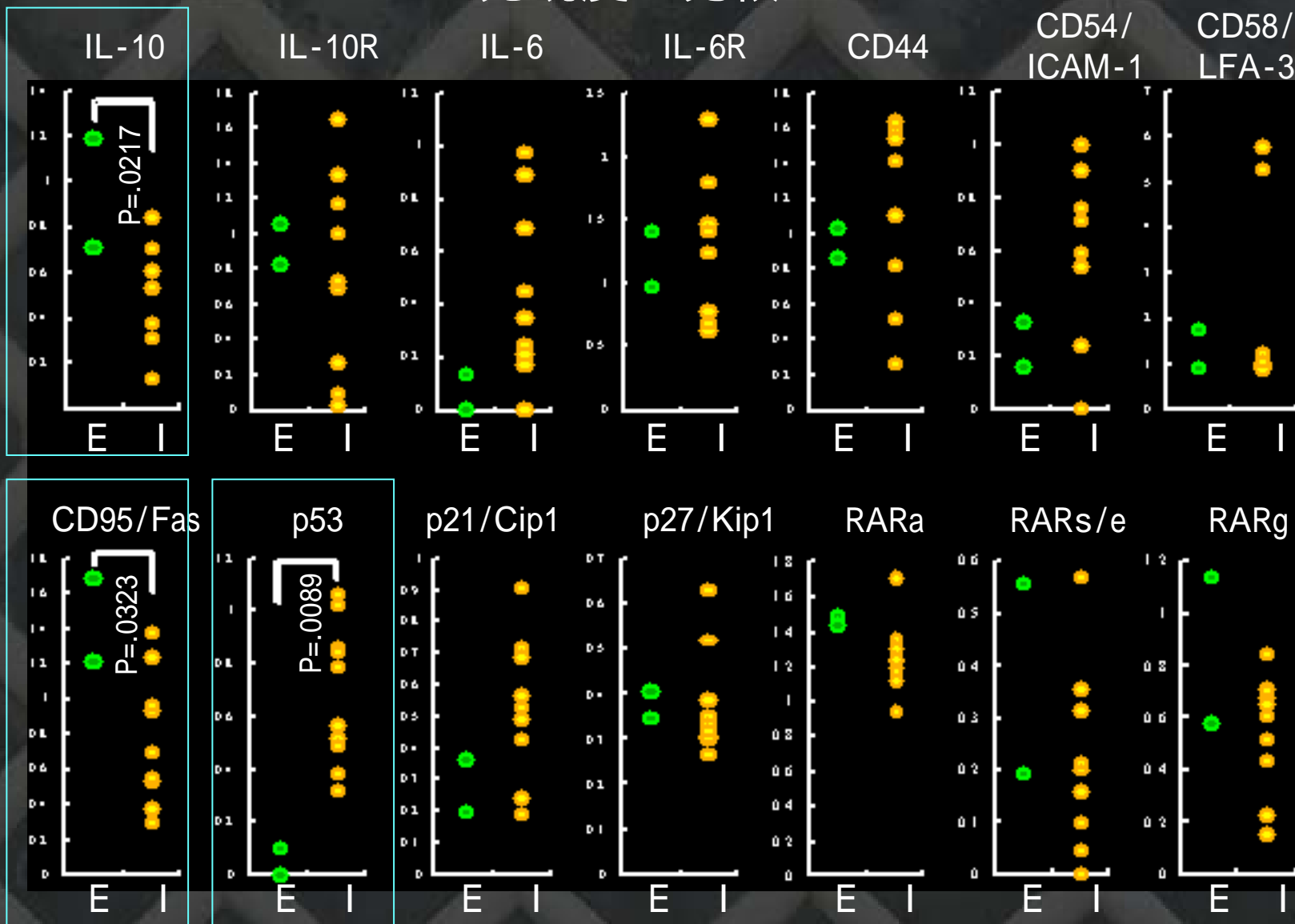
- ◇ KMM-1
- KMS-11
- △ KMS-12PE
- KMS-12BM
- KMS-18
- ▲ KMS-20
- ◆ KMS-21PE
- KMS-26
- \* KMS-27

# ATRA非処理, 処理での骨髄腫細胞株における 増殖促進群と抑制群における遺伝子発現度の比較



# ATRA非処理骨髓腫細胞株における増殖促進群と抑制群での遺伝子発現度の比較

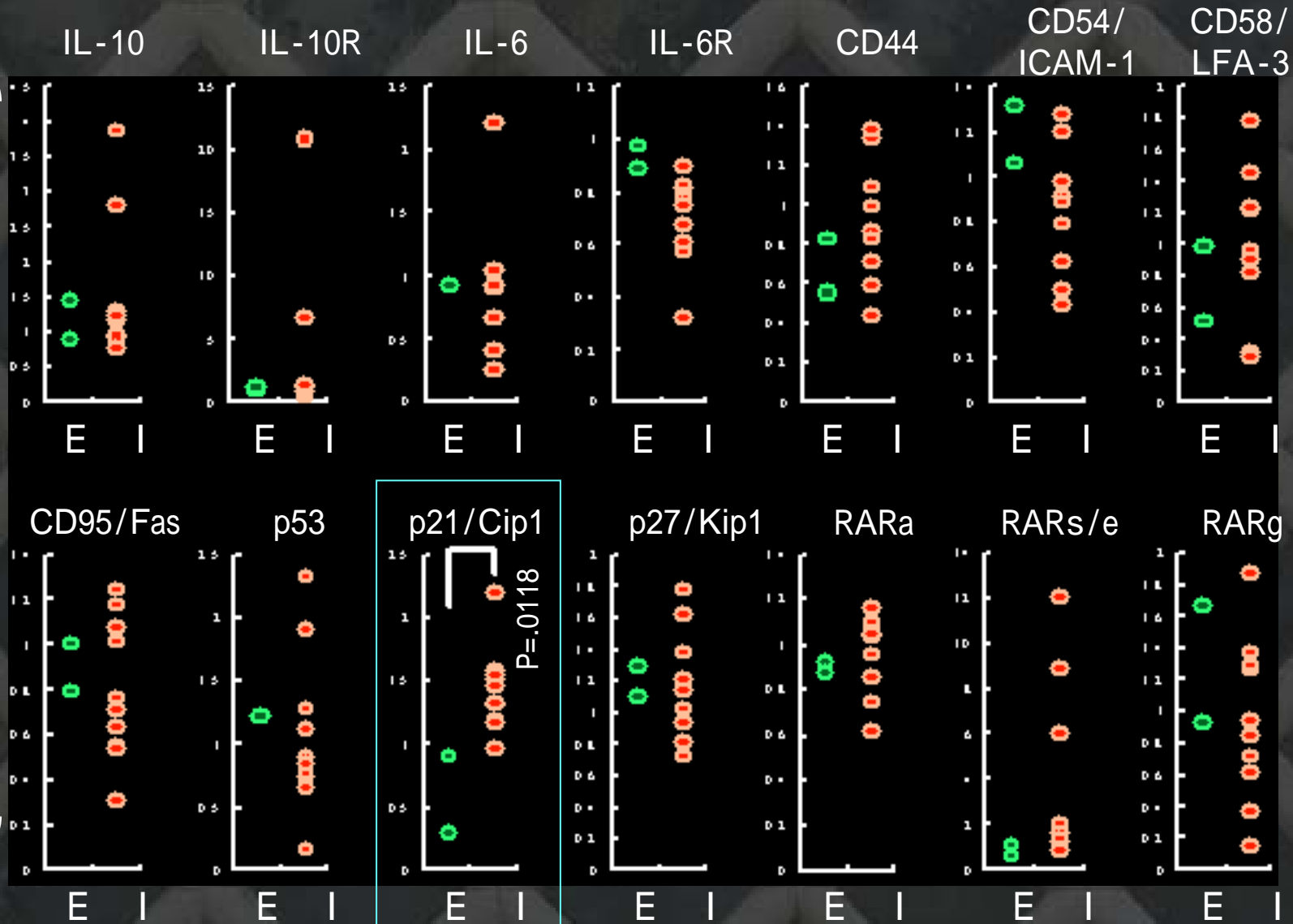
相対的遺伝子発現度(ATRA非処理培養時)



E: 増殖促進群 I: 増殖抑制群

# ATRAによる増殖促進群と抑制群におけるATRA処理前後の遺伝子発現度の変化の比較

相対的遺伝子発現度の変化  
 相対的遺伝子発現度 (ATRA処理後)  
 // (ATRA非処理)

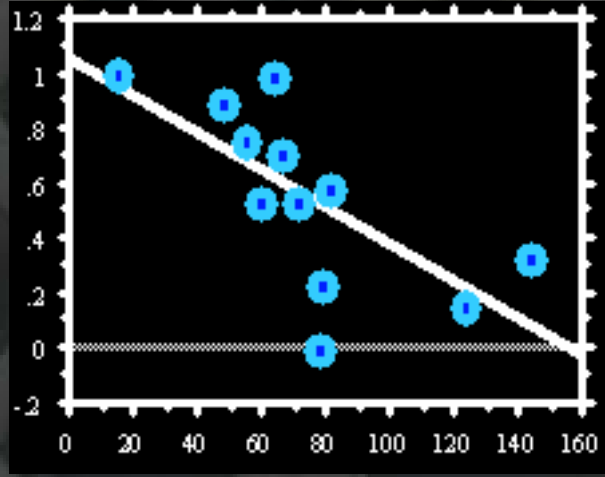


E: 増殖促進群    I: 増殖抑制群



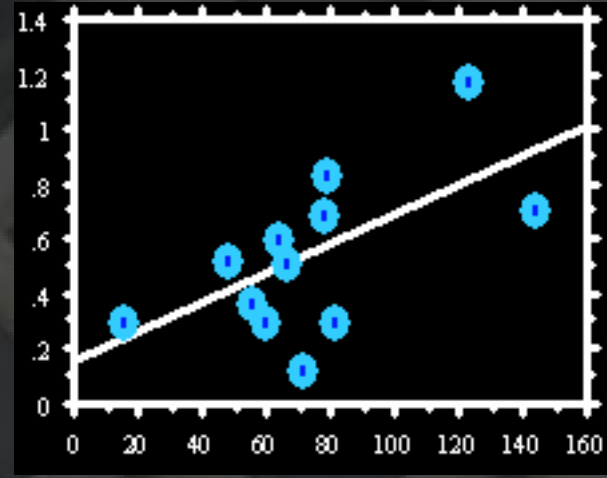
# 骨髓腫細胞株における ATRA ( $10^{-7}$ M) 投与による 増殖率の変化と非処理 細胞における遺伝子発現 との相関

非処理細胞における CD54/ICAM1  
遺伝子相対発現限度



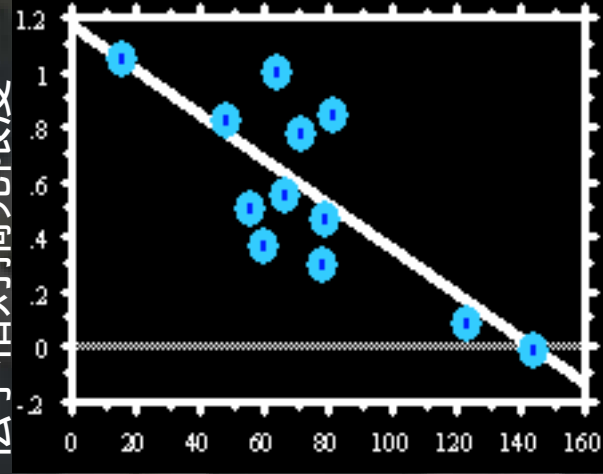
増殖率 (% of Control)

非処理細胞における IL-10  
遺伝子相対発現限度



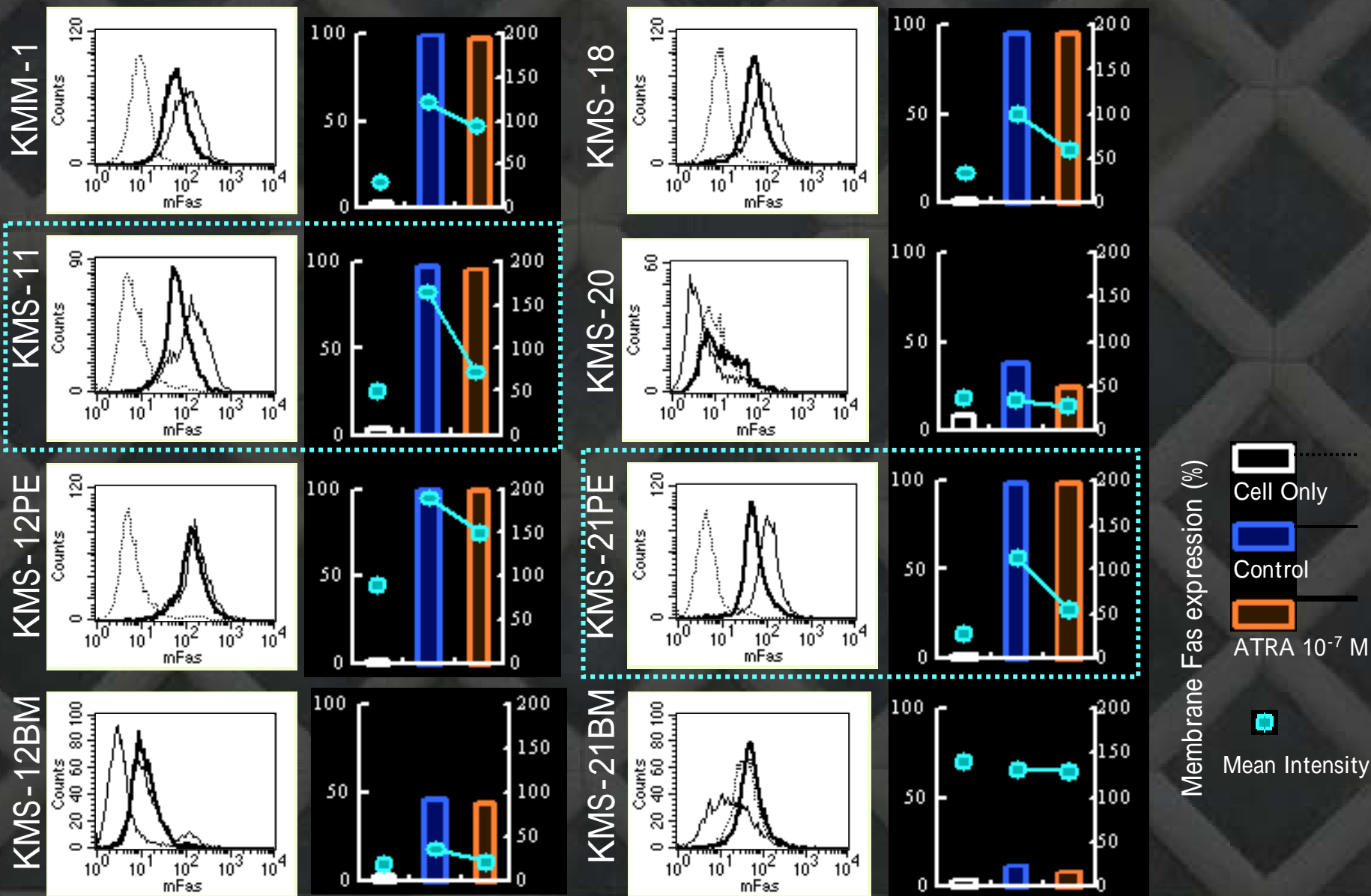
増殖率 (% of Control)

非処理細胞における p53 遺  
伝子相対発現限度

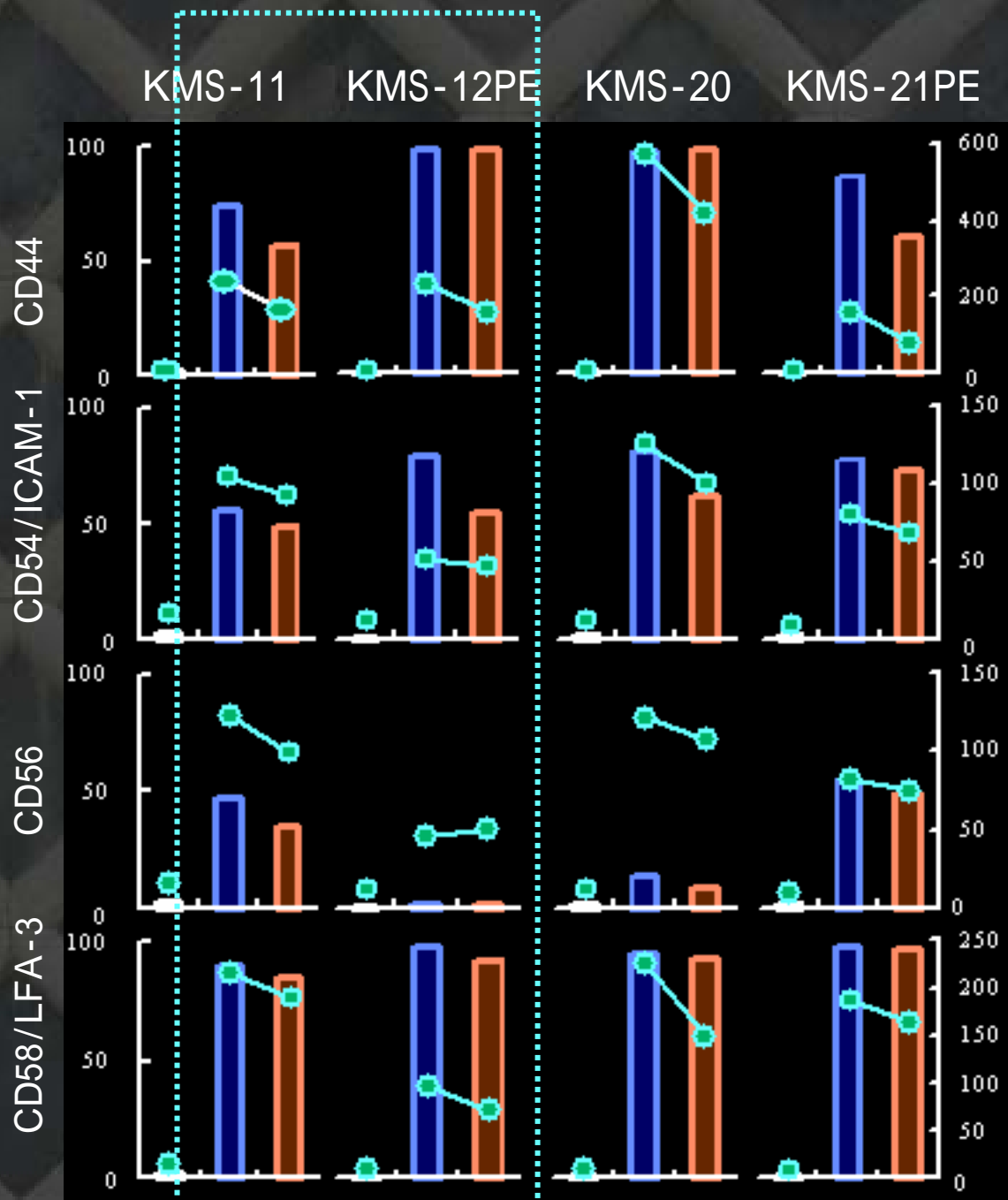
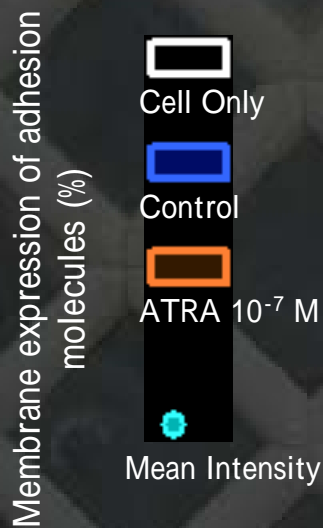


増殖率 (% of Control)

# 骨髓腫細胞におけるATRA投与前後での膜表面Fas分子の発現の変化

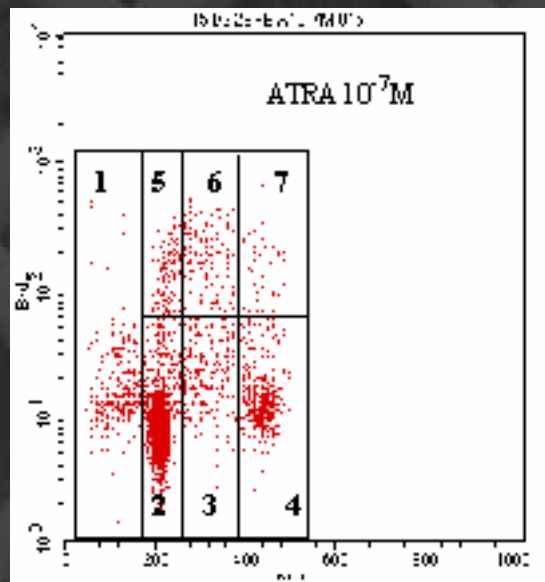
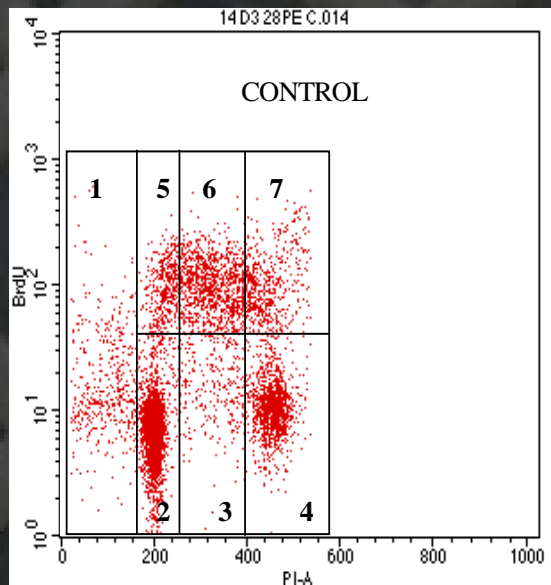


# 骨髓腫細胞におけるATRA投与に伴う接着因子群発現の変化



# KMS-28PE 骨髄腫細胞株におけるATRA投与の有無による細胞周期画分分布の変化

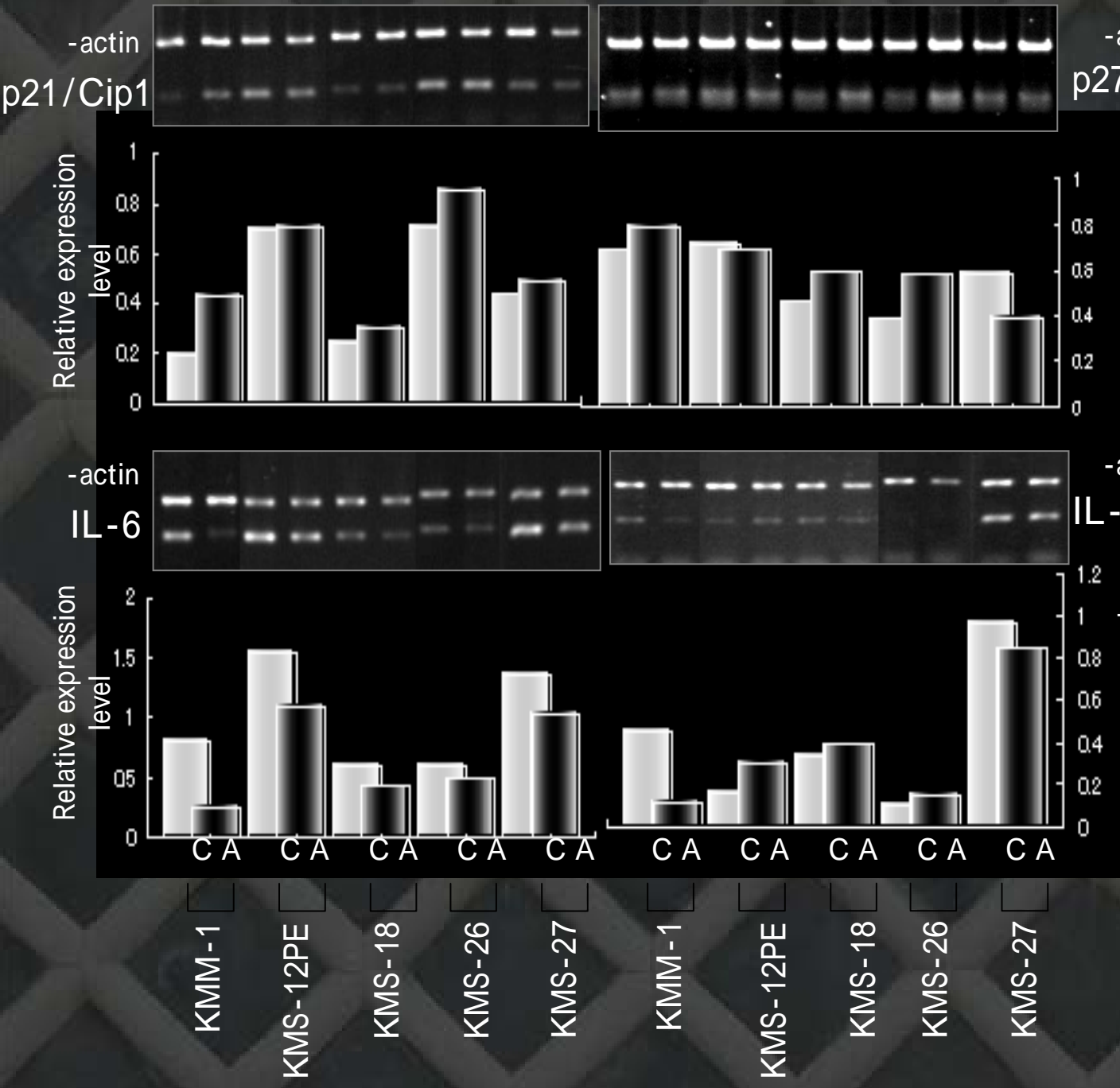
抗BrdU抗体 陽性度



KMS-28PE  
ATRA (10<sup>-7</sup> M)  
3日間

DNAインデックス

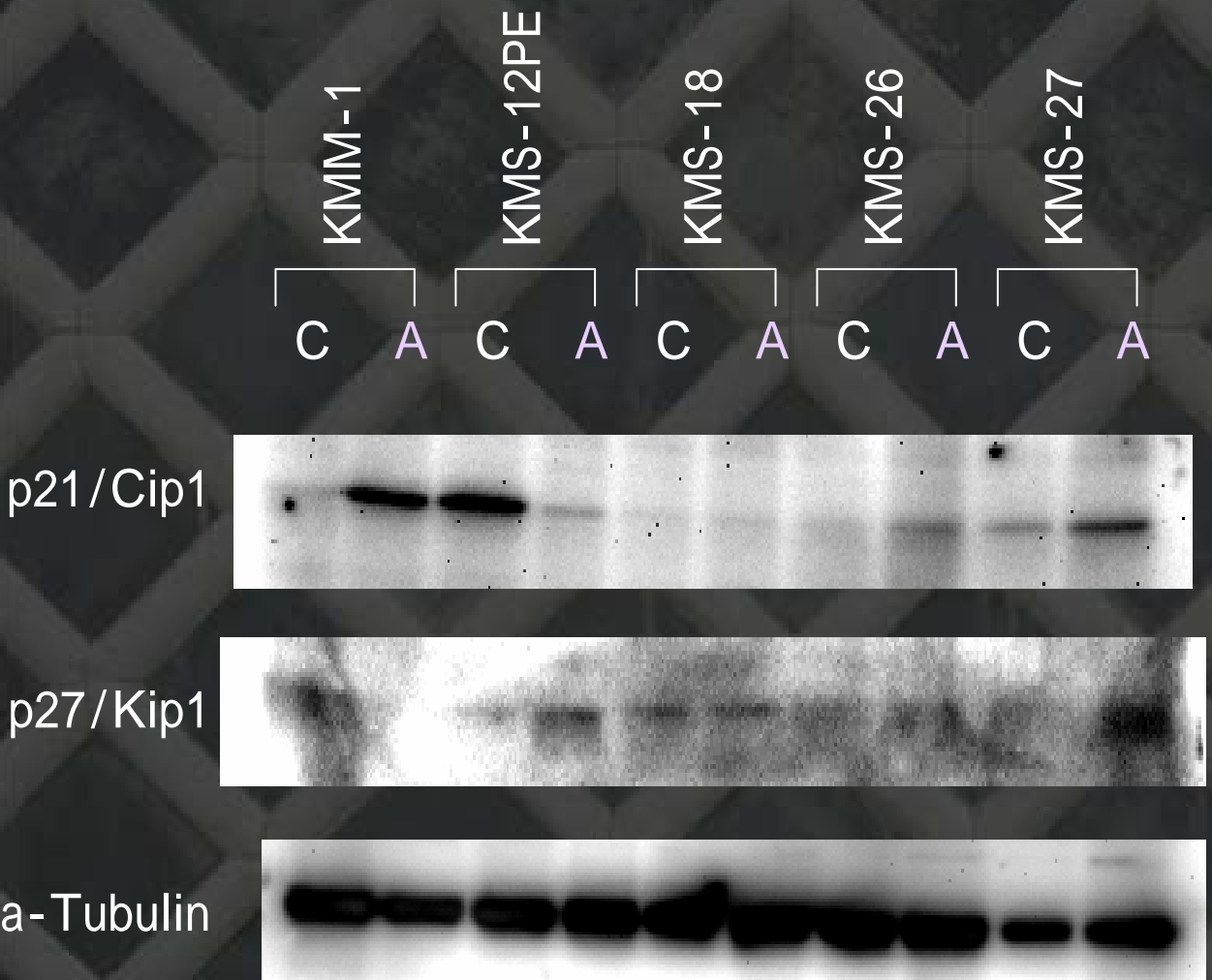
Region	1	2	3	4	5	6	7
Control	5.41	49.66	4.54	15.53	4.25	15.02	5.76 (%)
ATRA	11.13	48.64	11.17	14.87	4.02	7.45	3.20 (%)
In diploid fraction (regions 2 to 7)							
Control		52.50	4.80	16.42	4.49	15.88	6.09 (%)
ATRA		54.73	12.57	16.73	4.52	8.33	3.60 (%)



増殖抑制のかかる細胞株では、一部、p21の亢進  
 やIL-6の発現の減弱が認められる。また、他の  
 DK-Iであるp27でも発現亢進の見られる細胞  
 もあった。

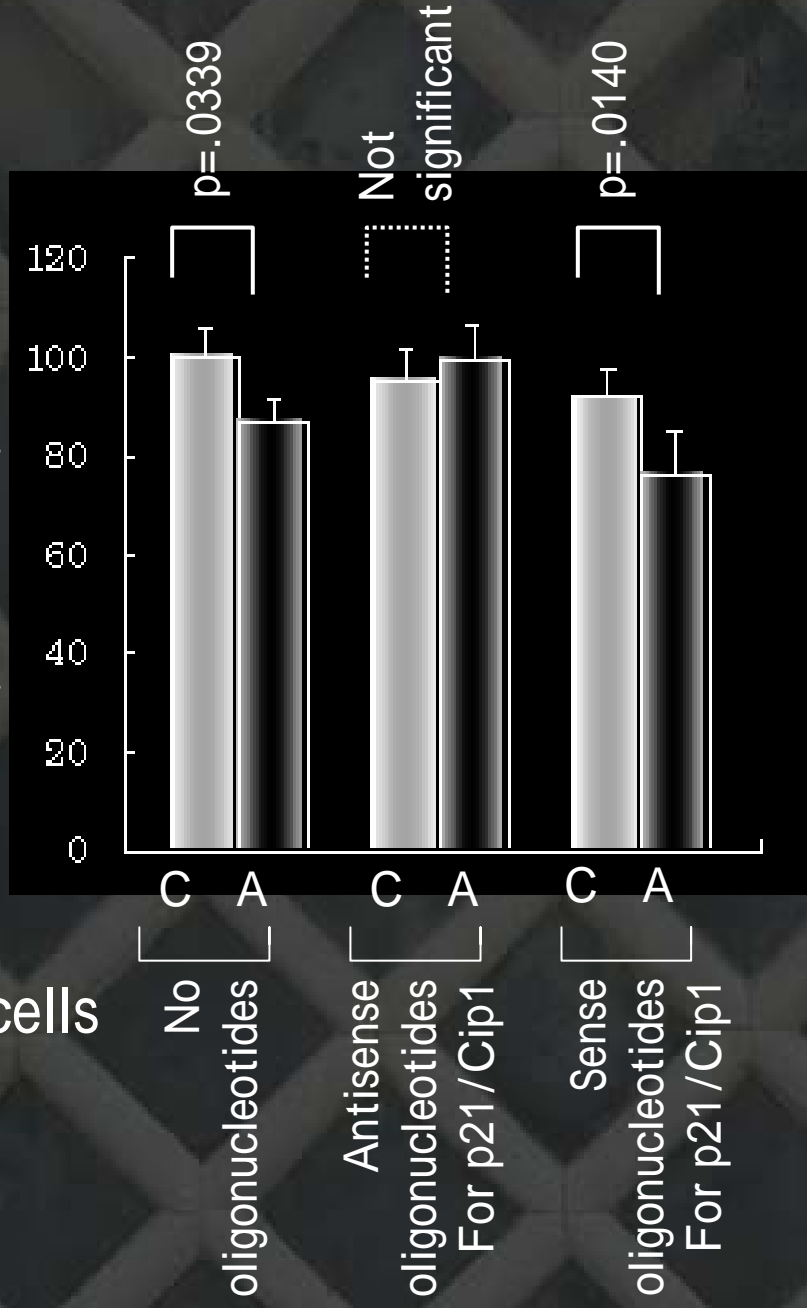


p21の亢進やp27の発現亢進は、蛋白レベルでも認められる。しかし、例えばKMS-12PE株などは、p21は減弱著しいがp27の亢進が認められる、など、細胞株によって一定の傾向ではないようである。



KMM-1 cells

Growth Rate  
(Analyzed by WST-1 assay)  
(% of control)



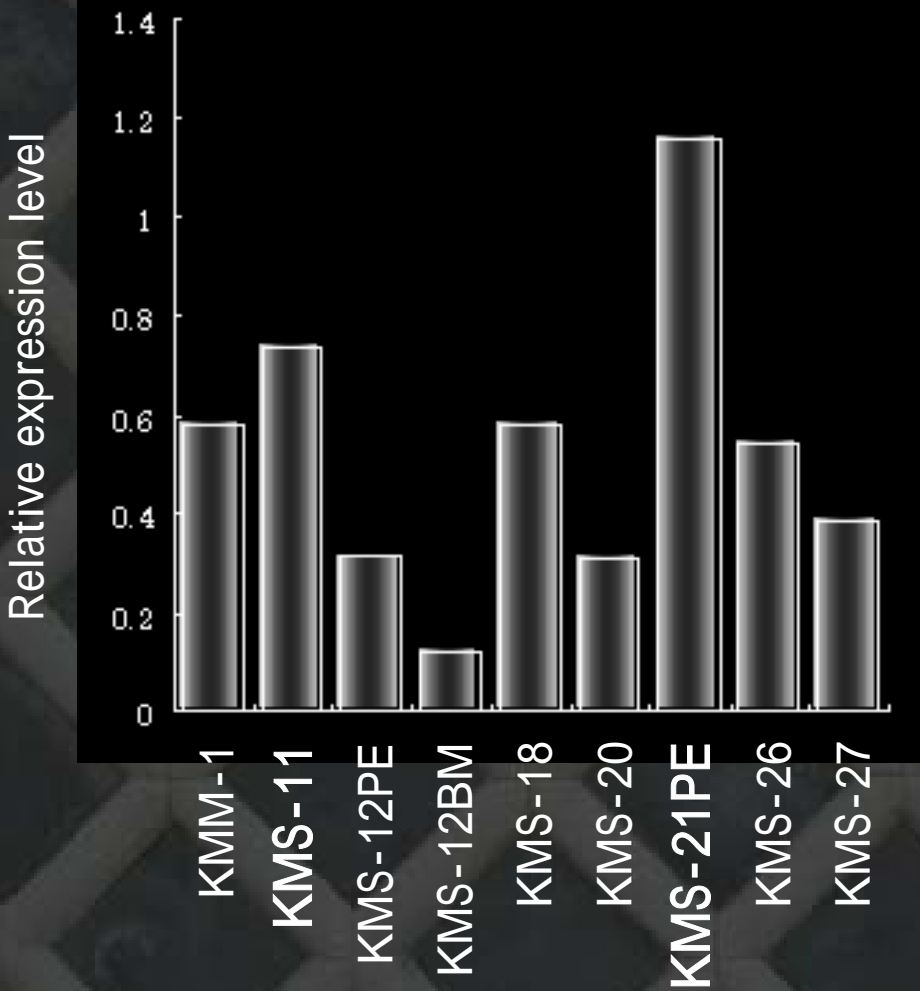
C: Control

A: ATRA  
10<sup>-7</sup> M  
for 2 days

増殖抑制におけるp21の役割をアンチセンスで検討すると、発現亢進の著明だったKMM-1株では、p21に対するアンチセンス処理にて、増殖抑制が回避された。

奇異的な増殖促進を見た2株は、  
IL-10の発現が高い(産生も)株  
である。

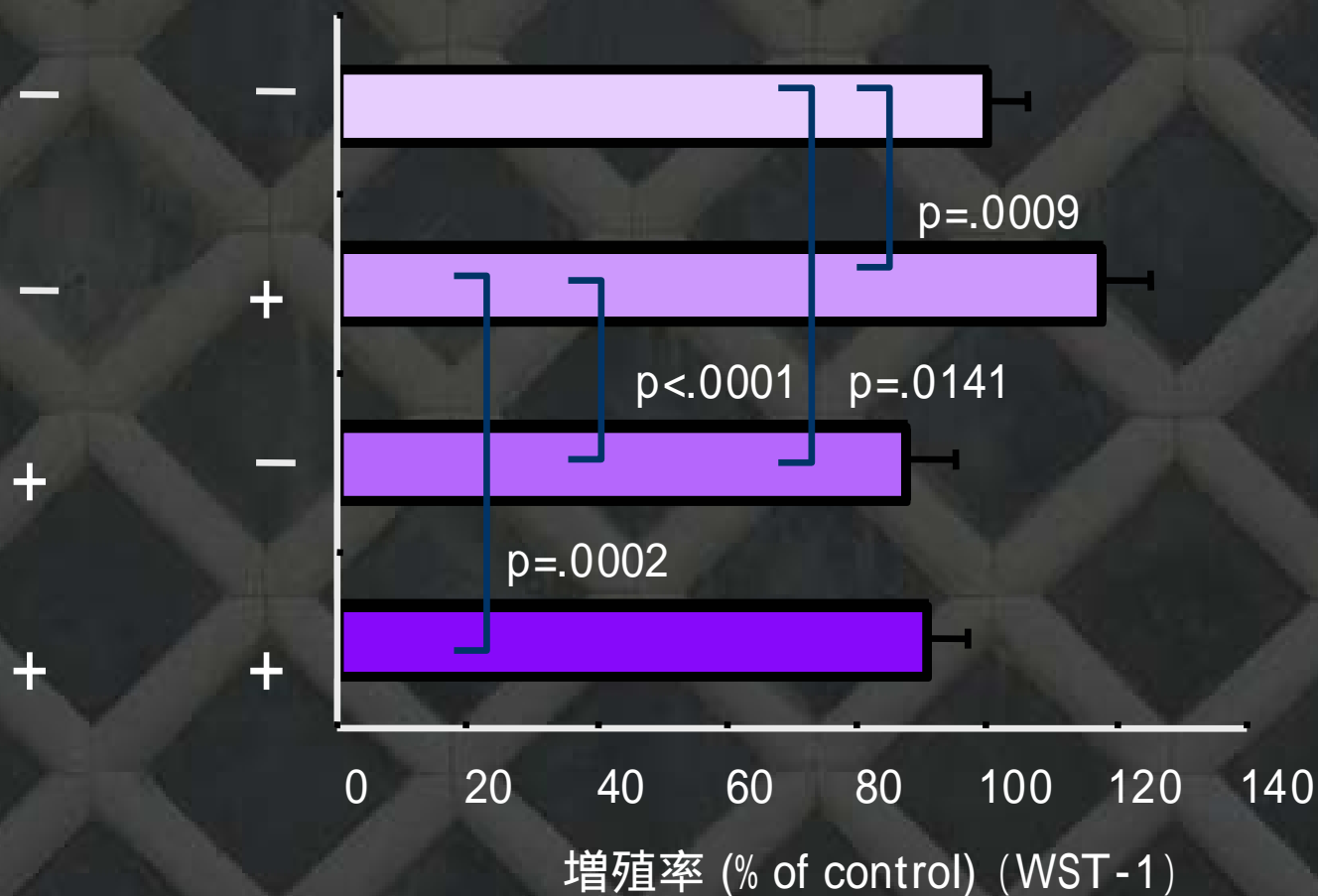
b-actin  
IL-10



# KMS-21PE 株における ATRA 誘導増殖促進に対する 抗 IL-10 中和抗体の効果

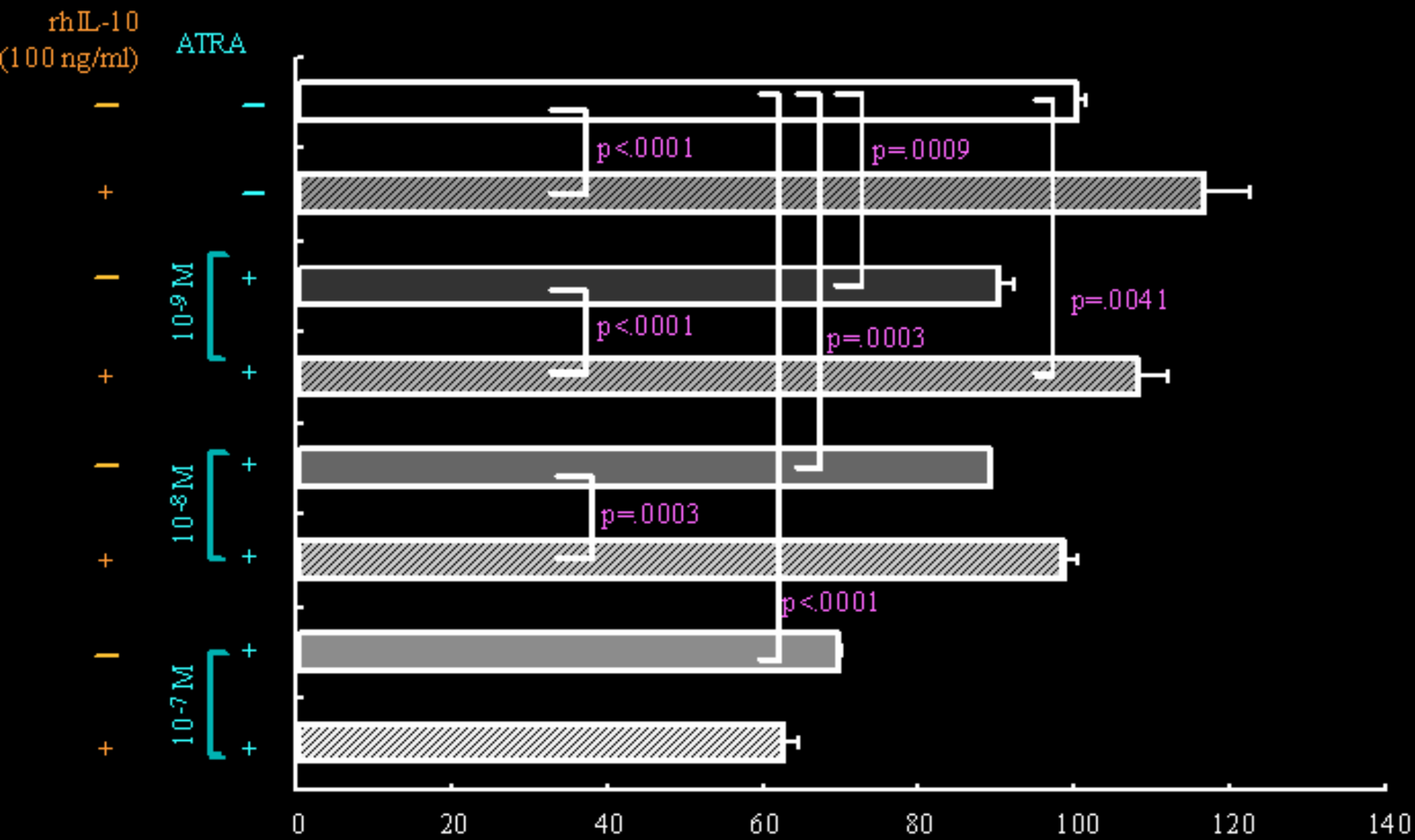
抗IL-10中和抗体  
(200  $\mu\text{g/ml}$ )    ATRA  
( $10^{-7}$  M)

KMS-21PE

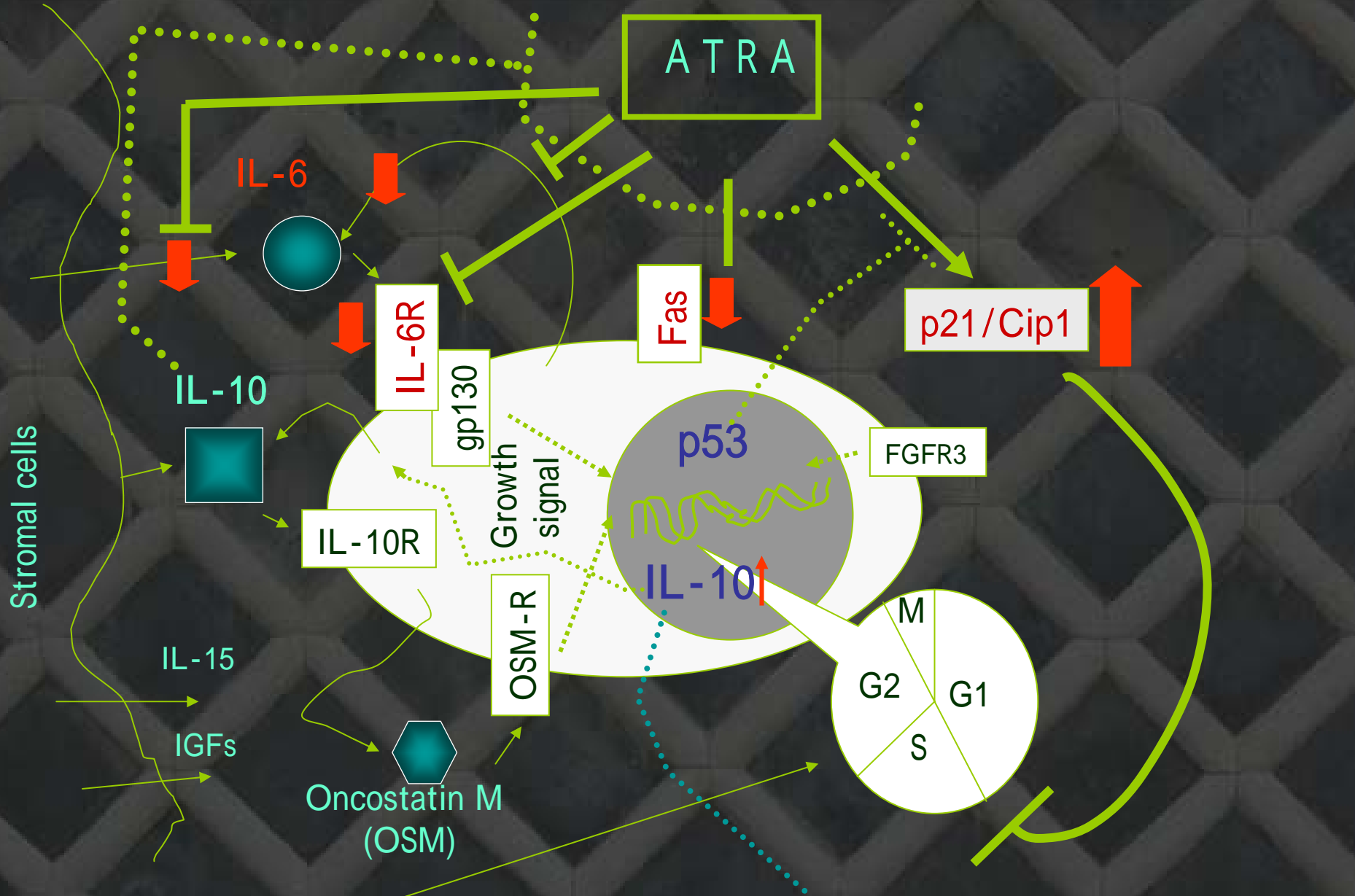


# KMS-20 における ATRA 誘導増殖抑制に対する rHIL-10 の効果

KMS-20







Cyclin D1, Cyclin D3, FGFR3, MMSET, **c-maf**, MUM1, myeove, c-myc and others

(overexpressed genes due to myeloma specific chromosomal translocations)

# 多発性骨髄腫

骨髄腫の発生 >> 進展

## 骨髄腫細胞

過剰発現遺伝子

骨髄腫特異的  
染色体転座

サイトカインとその受容体  
表面マーカー  
シグナル伝達

## 骨髄間質細胞

サイトカイン

血管増殖因子群

免疫学的修飾

樹状細胞, T細胞  
アポトーシスを誘導する細胞

## 多彩な臨床症状

骨病変  
高タンパク血症  
骨髄不全・神経症状  
免疫不全・腎不全  
高アンモニア血症  
高アミラーゼ血症  
高Ca血症・その他

## 抗骨髄腫薬剤

化学療法剤  
サリドマイドと誘導體  
レチノイン酸 亜砒酸  
スタチン ビタミンK  
プロテアソーム阻害剤  
その他

移植療法・免疫療法

# ユビキチン - プロテアソーム系におけるPGP9.5の役割と意義付け-1-

ユビキチン化による修飾には、おおまかに3種類がある。

プロテアソームの分解のシグナルとして機能するLys48(K48)を介するユビキチン鎖の形成。

K63を介するポリユビキチンの形成は、プロテアソームに非依存的な。分解のためではない修飾。

モノユビキチン化は、エンドサイトーシスやタンパク質の輸送に関与する。

ユビキチンリガーゼ(E3)はE1で活性化されたユビキチンをE2を介して捕捉するとともに、標的タンパクを識別して捕捉し、ユビキチン化反応を触媒する酵素である。E3には、非常に多様な分子群が存在する。

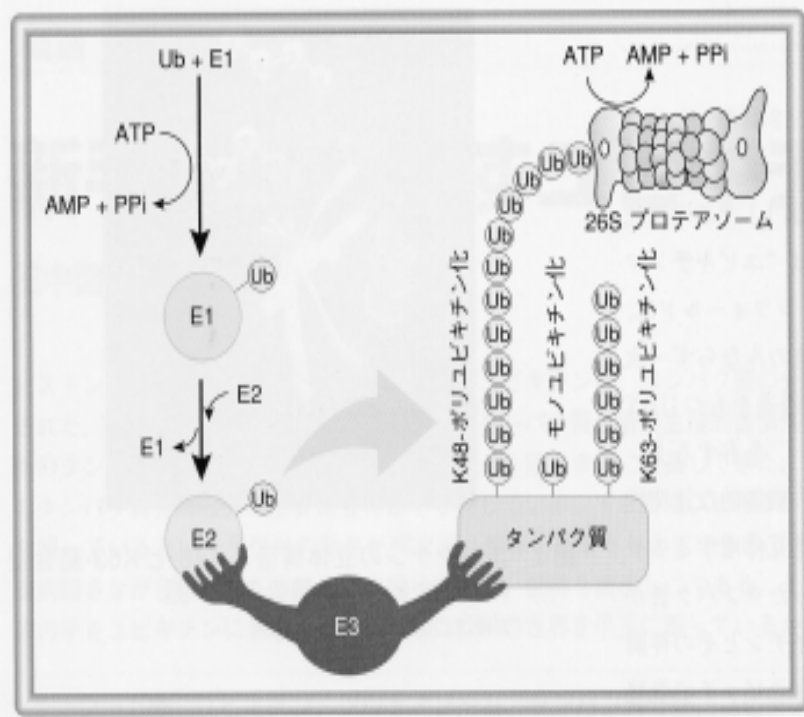
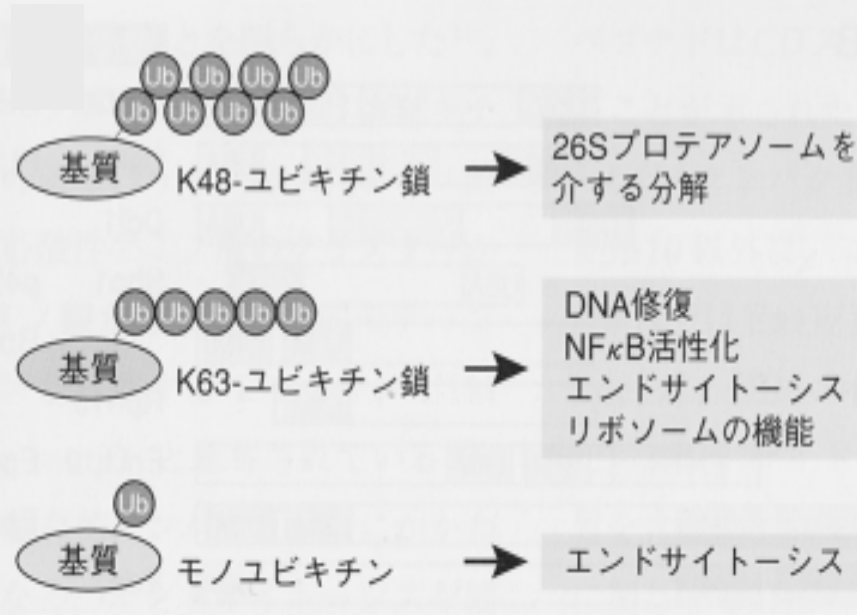


表 E3の分子多様性

「単量体型E3」

①HECTドメイン

E6-AP, Nedd4, Rsp5, Tom1, Ufd4, Pub1/2, WWO1, Smurf1/2, WWP2, hHYD/EDD, Hul4, Hul5, AIP4, SU(DX), Ceb1, Itch, Herc2など

②RINGフィンガードメイン

(a) RING-HC(C3HC4) : BRCA1, Cbls, Chfr, Efp, Hakai, IAPs, ICP0, IE2, LNX, Mdm2, Mdmx, MID1, Neuralized (Neu), Nrdp1/RLRF, Rma1, RNF2/HIP1-3, Siah-1, SINAT5, Staring, TRAF6など

(b) RING-H2(C3H2C3) : AO7, CIP8, EL5, gp78, GREUL, Hrd1, kf-1, NFX-1, Praja1, RLIM, TRC8, Tull1, Ubr1など

(c) RING-IBR-RING : Parkin, HOIL-1, Dorfin, LUPL1など

(d) atypical RING : K3(MIR1), K5(MIR2), MEKK1, Doa10, Pib1, CNOT4など

③U-boxドメイン

Ufd2, CHIPなど

④その他

ICP0(HUL-1ドメイン), TAF<sub>250</sub>, (E1 + E2活性), (UCH-L1)など

「複合体型E3」

①APC/C

APC<sup>CDC20</sup>, APC<sup>Cdh1</sup>

②Cul-based E3

SCF<sup>box</sup>, CBC<sup>SOCS</sup>/ECS(VHL - EloBC - Cul2 - Roc1,

Med8 - EloBC - Cul2 - Roc1, SOCS1 - EloBC - Cul5 - Roc1,

Muf1 - EloBC - Cul5 - Roc1, E4orf6/E1B55K - EloBC - Cul5 - Roc1)

③その他

Siah1 - SIP - Skp1 - Ebi, Sina - Phyllopod - Ebi

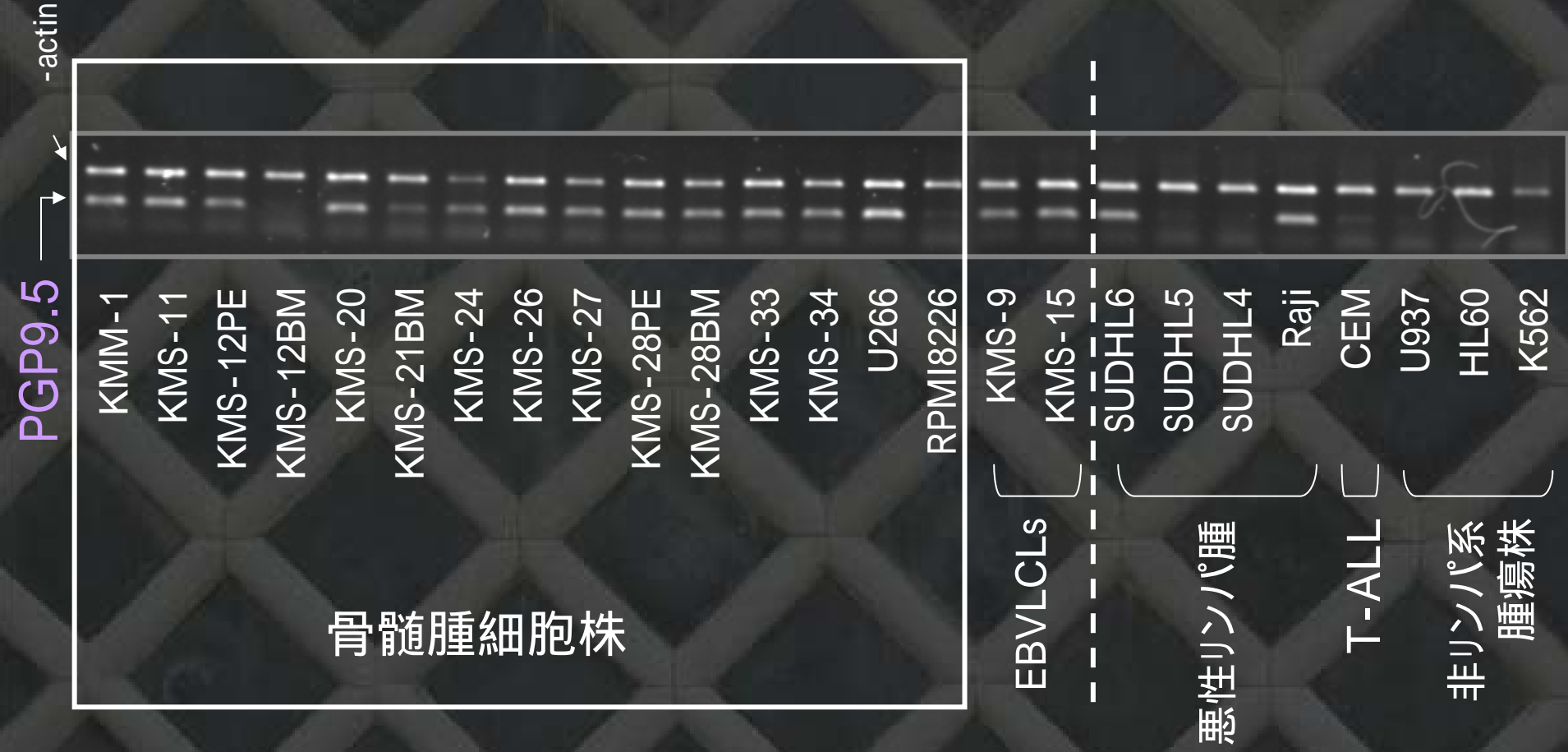
HECT : Homologous to E6-AP carboxyl terminus, RING : really interesting new gene, HUL-1 : herpes virus ubiquitin ligase-1, APC/C : anaphase promoting complex/cyclosome

# ユビキチン - プロテアソーム系におけるPGP9.5の役割と意義付け-2-

本表では、PGP9.5/UCH-L1は「その他のE3群」として、提示されているが、その機能は、ubiquitinのC末端の加水分解をしてubiquitin monomerを作り出しリサイクルして他の蛋白をubiquitinationする際に働く分子である。即ち、脱ユビキチン酵素として系の中で働いていることになる。



# 骨髓腫及びその他の造血器腫瘍由来株における PGP9.5 遺伝子発現

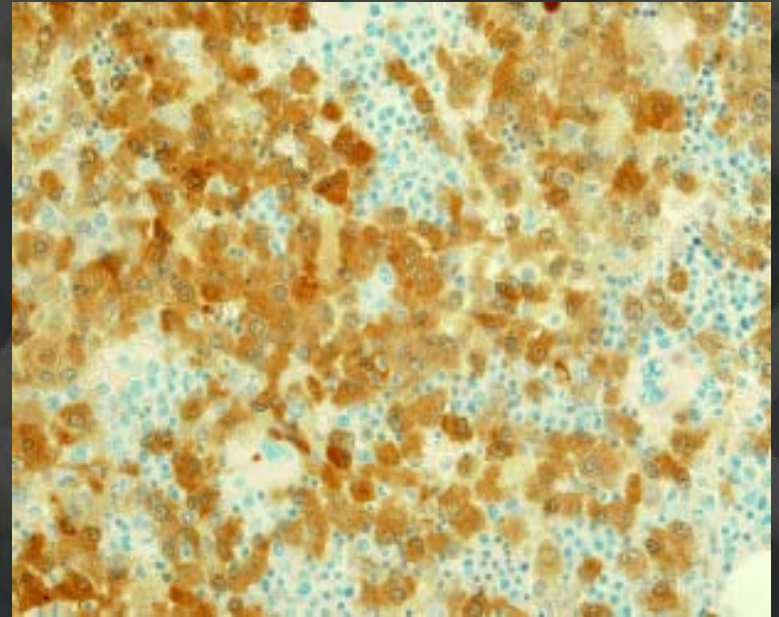
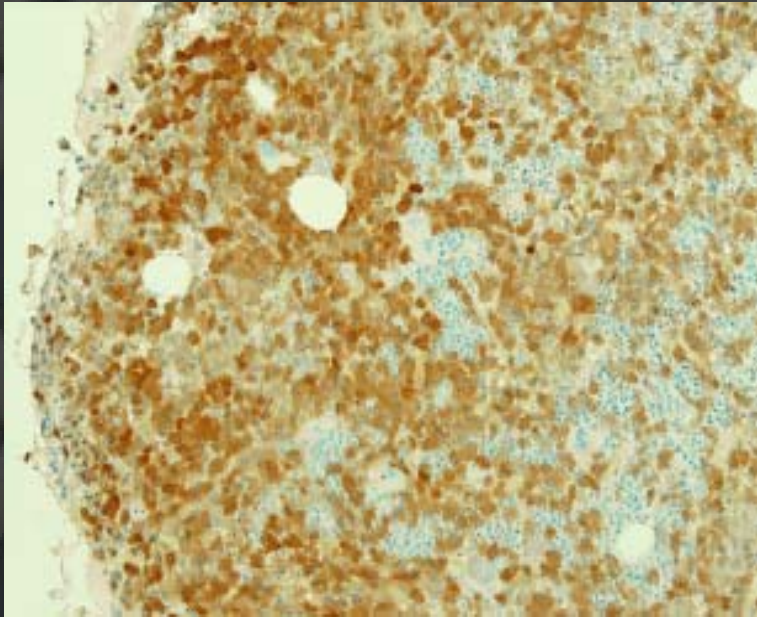




# 骨髓腫及びその他の造血器腫瘍由来株における PGP9.5 蛋白発現



# 骨髓腫症例の骨髓生検標本での免疫組織化学染色

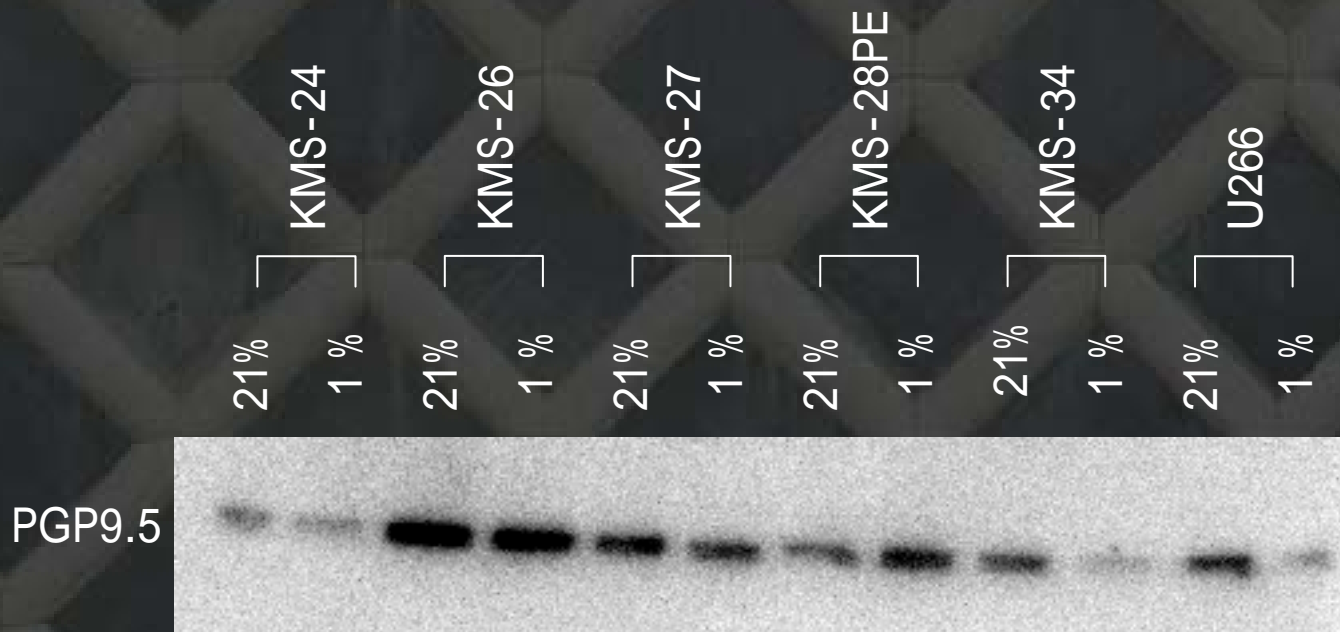


その結果、骨髓腫瘍細胞は強染されているものの、他の造血細胞はほとんど染まらない、という結果が得られた。

今後は、症例数を増やし、また、リンパ腫等との比較を行っていく必要がある

# 骨髓腫細胞株における種々のストレス環境 下でのPGP9.5発現の変化

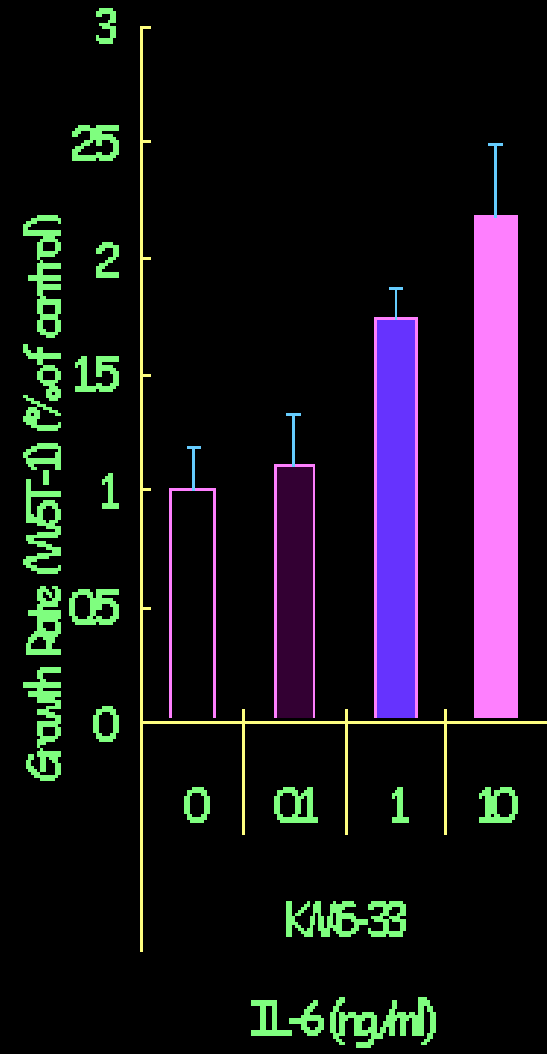
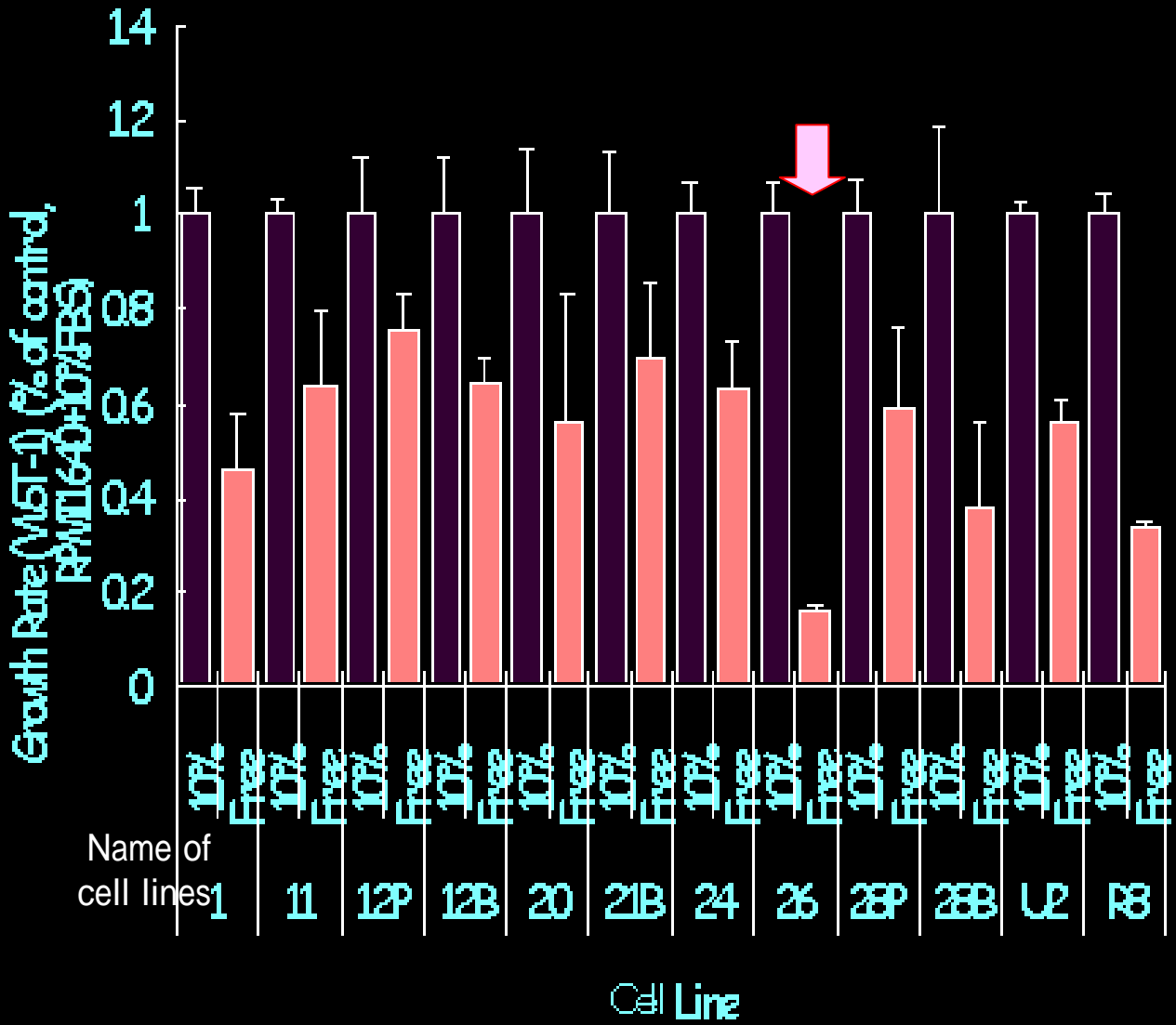
## 1. 低酸素培養



All lines were cultured in normoxic (21% O<sub>2</sub>) and hypoxic (1% O<sub>2</sub>) culture conditions for 2 days.

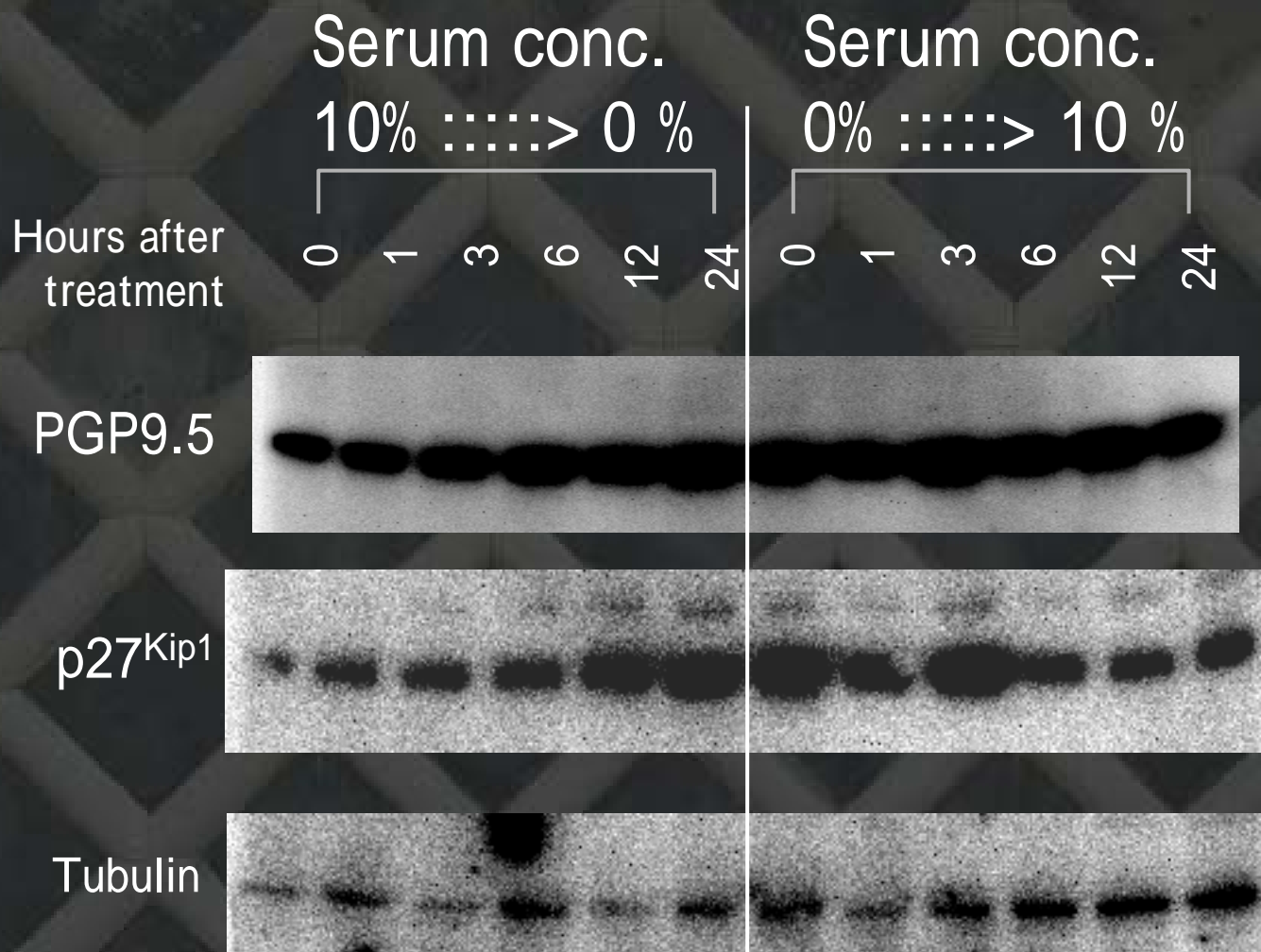
# 骨髓腫細胞株における種々のストレス環境下でのPGP9.5発現の変化

## 2. 血清/増殖因子の枯渇と再添加





# KMS-26 株における血清の枯渇と再添加に伴うPGP9.5 および p27/CDK-Inhibitorの発現の変化





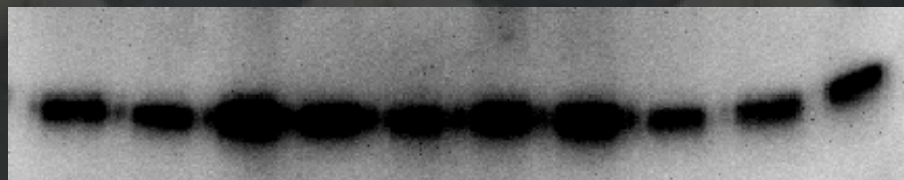
# KMS-33株 (feeder layer依存株) における feeder layer からの離脱とその後の IL-6 添加に伴う PGP9.5 および p27/CDK-Inhibitorの発現の変化

release from feeder layer | addition of IL-6

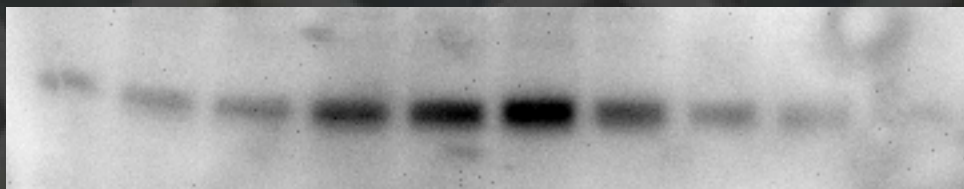
Hours after treatment

0 1 3 6 12 24 3 6 12 24

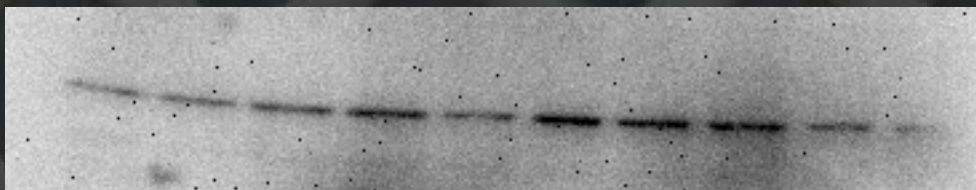
PGP9.5



p27<sup>Kip1</sup>



Actin

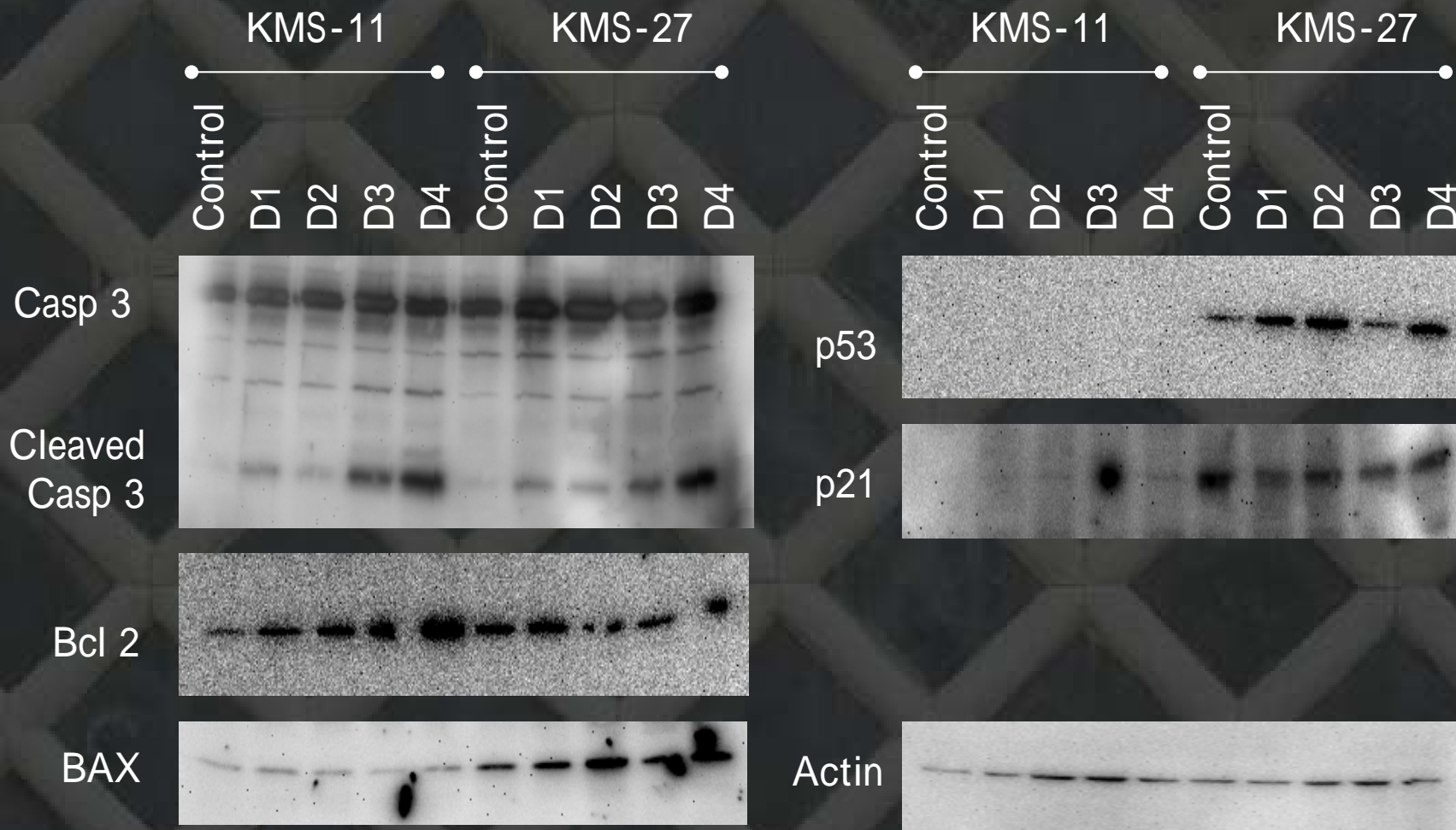


# KMS-11 および KMS-27 株での 8 Gy 照射後の PGP9.5発現の変化 … サンプルング スケジュール …

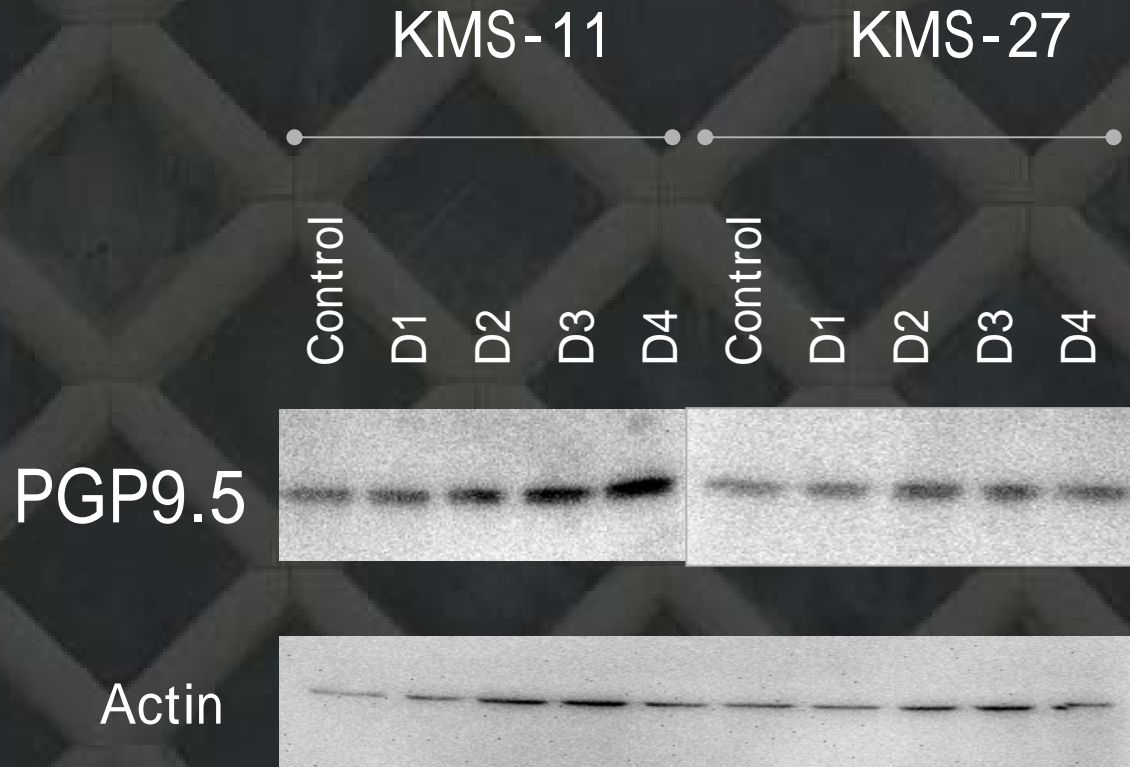


# KMS-11 および KMS-27 株での 8 Gy 照射後の PGP9.5発現の変化

---照射の影響---



# KMS-11 および KMS-27 株での 8 Gy 照射後の PGP9.5発現の変化



## PGP9.5 in myeloma

以上の結果より、PGP9.5 は、造血器腫瘍の中でも、骨髄腫に比較的高発現である可能性があり、種々のストレスの中で、特に細胞周期を停止するような条件化で、p27<sup>Kip1</sup> の発現変化に追従するように、発現の変化が認められるようである。

今後は、両タンパクの邂逅を確認する上で、発現を人工的に消失させたり、強発現させることによる骨髄腫細胞の種々のストレスへの対応の変化を検討する予定である。



# 多発性骨髄腫

骨髄腫の発生 >> 進展

## 骨髄腫細胞

過剰発現遺伝子

骨髄腫特異的  
染色体転座

サイトカインとその受容体  
表面マーカー  
シグナル伝達

## 骨髄間質細胞

サイトカイン

血管増殖因子群

免疫学的修飾

樹状細胞, T細胞  
アポトーシスを誘導する細胞

## 多彩な臨床症状

骨病変  
高タンパク血症  
骨髄不全・神経症状  
免疫不全・腎不全  
高アンモニア血症  
高アミラーゼ血症  
高Ca血症・その他

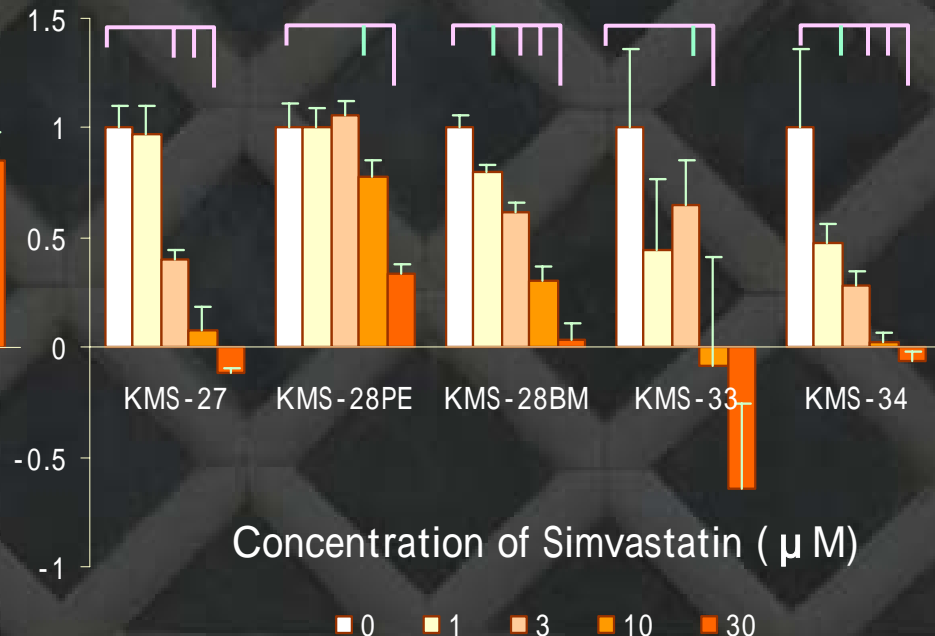
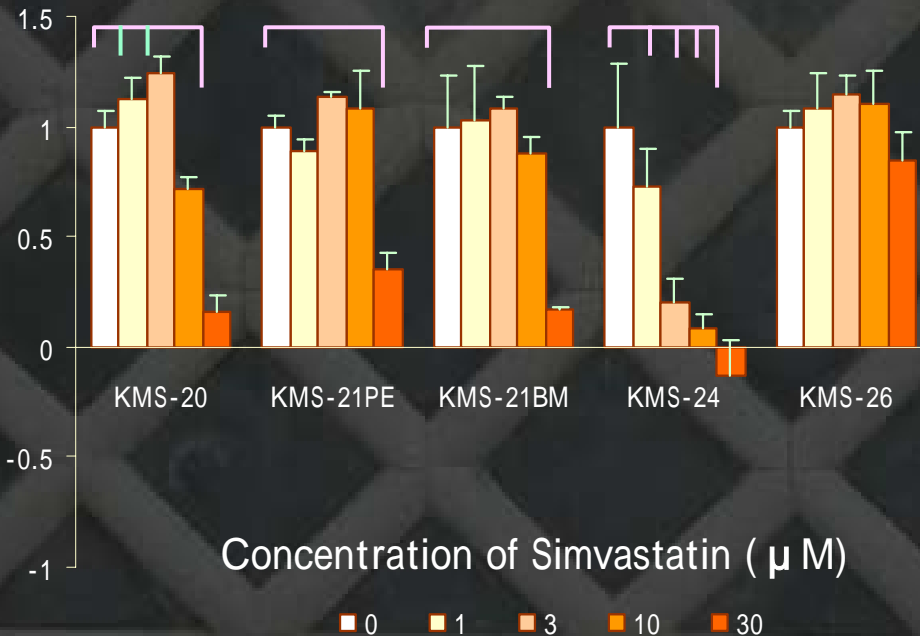
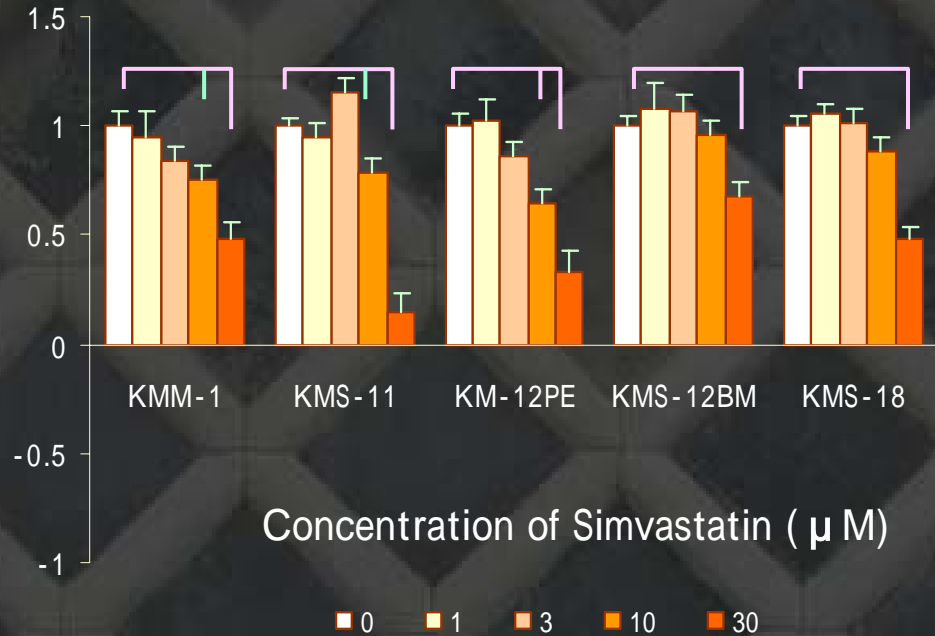
## 抗骨髄腫薬剤

化学療法剤  
サリドマイドと誘導體  
レチノイン酸 亜砒酸  
スタチン ビタミンK  
プロテアゾーム阻害剤  
その他

移植療法・免疫療法

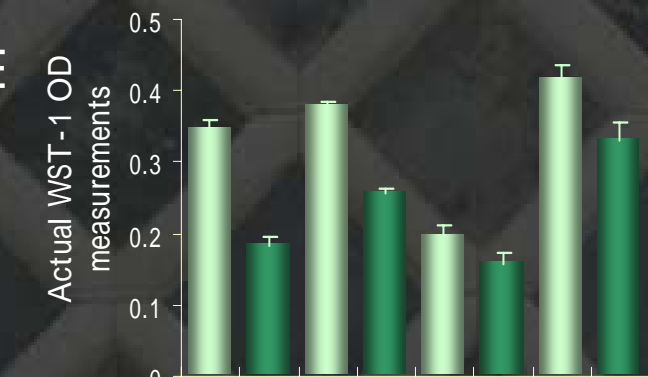
# 15の骨髄腫細胞株の増殖に対するSimvastatin (リポバス) (0 ~ 30 $\mu$ M) の効果

Scheffe's test: — p<.001 — p<.05

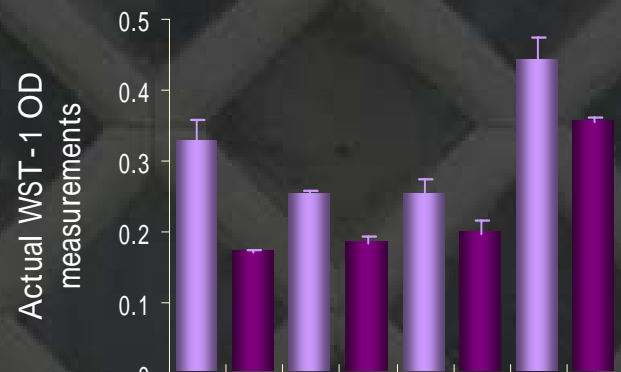


# Simvastatin が引き起こす骨髄腫細胞の増殖抑制に対する抗酸化剤の効果

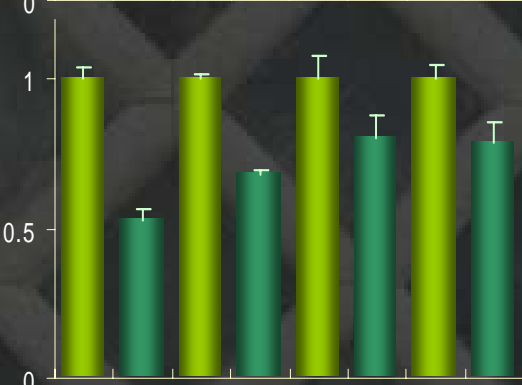
KMS-12PE



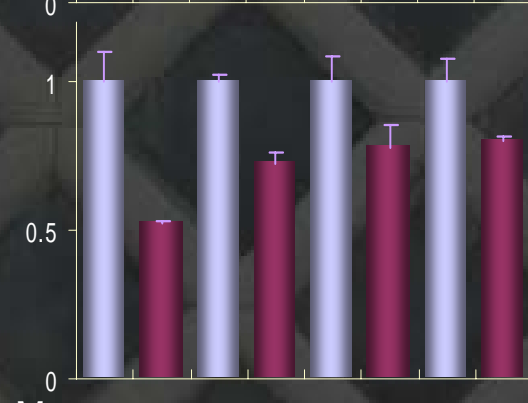
KMS-27



Relative Growth Ratios



Relative Growth Ratios



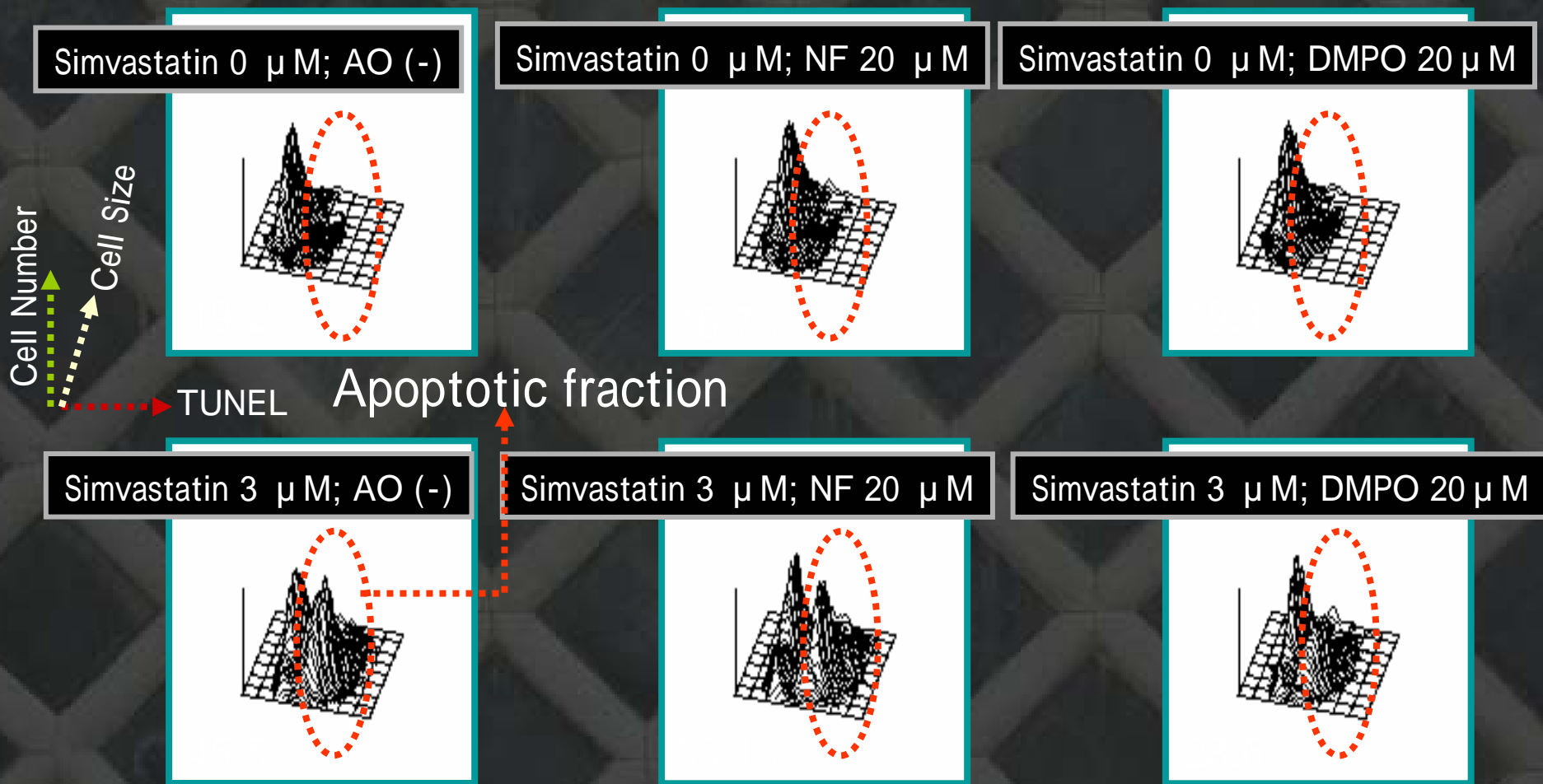
Simvastatin 3  $\mu$ M    -    +    -    +    -    +    -    +  
 Anti-Oxidants       -    -  
 DMSO 0.5%                    +    +  
 DU 25  $\mu$ M                            +    +  
 DU 10  $\mu$ M                                    +    +

Simvastatin 3  $\mu$ M    -    +    -    +    -    +    -    +  
 Anti-Oxidants       -    -  
 DMSO 0.1%                            +    +  
 NF 20  $\mu$ M                                    +    +  
 DMPO 20  $\mu$ M    +    +

DMSO: dimethylsulfoxide, DU: dimethylurea

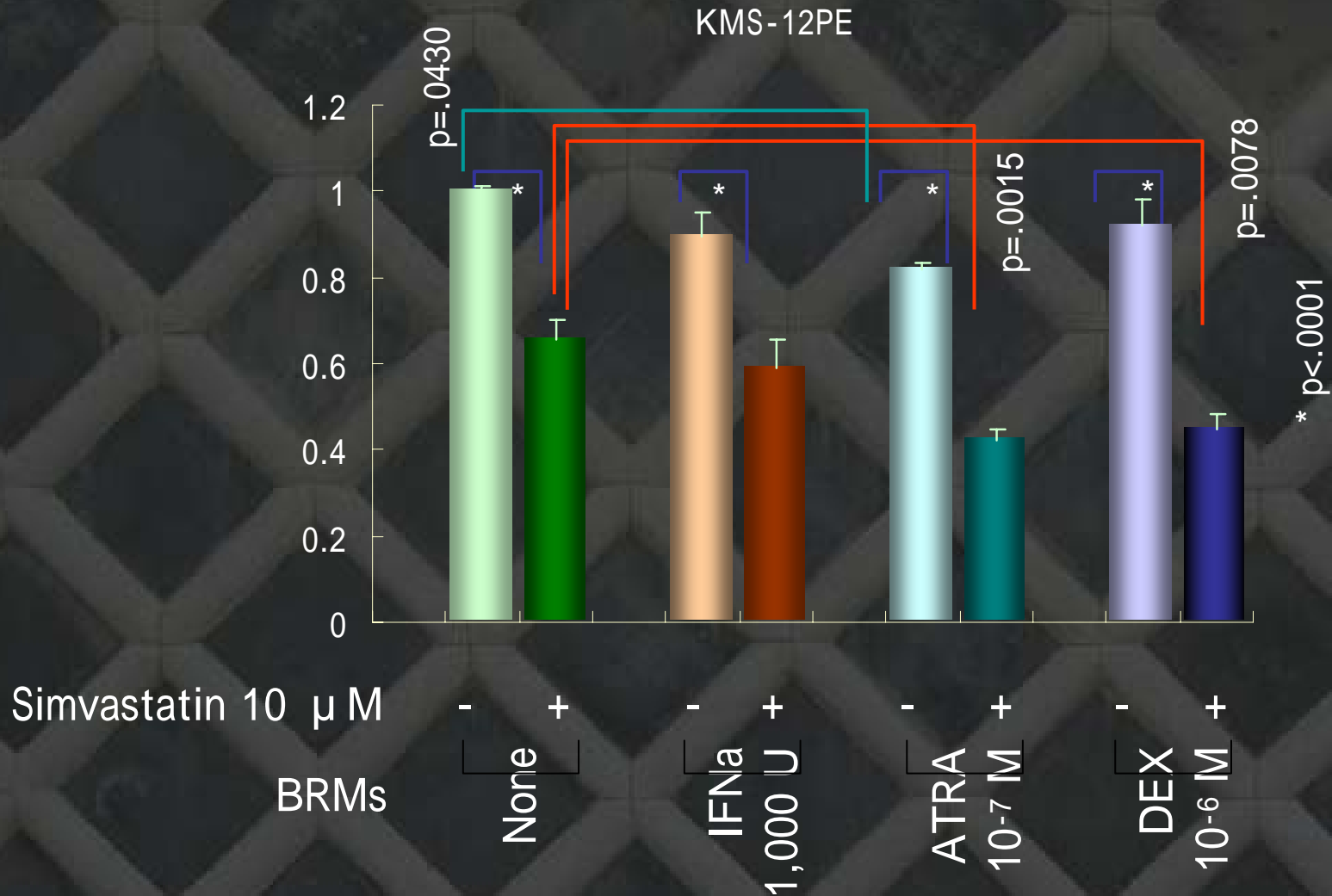
NF: Naphthoflavone, DMTO: 1,3-dimethyl-2-thiourea

# KMS-27株におけるSimvastatin 惹起アポトーシスに対する抗酸化剤の効果



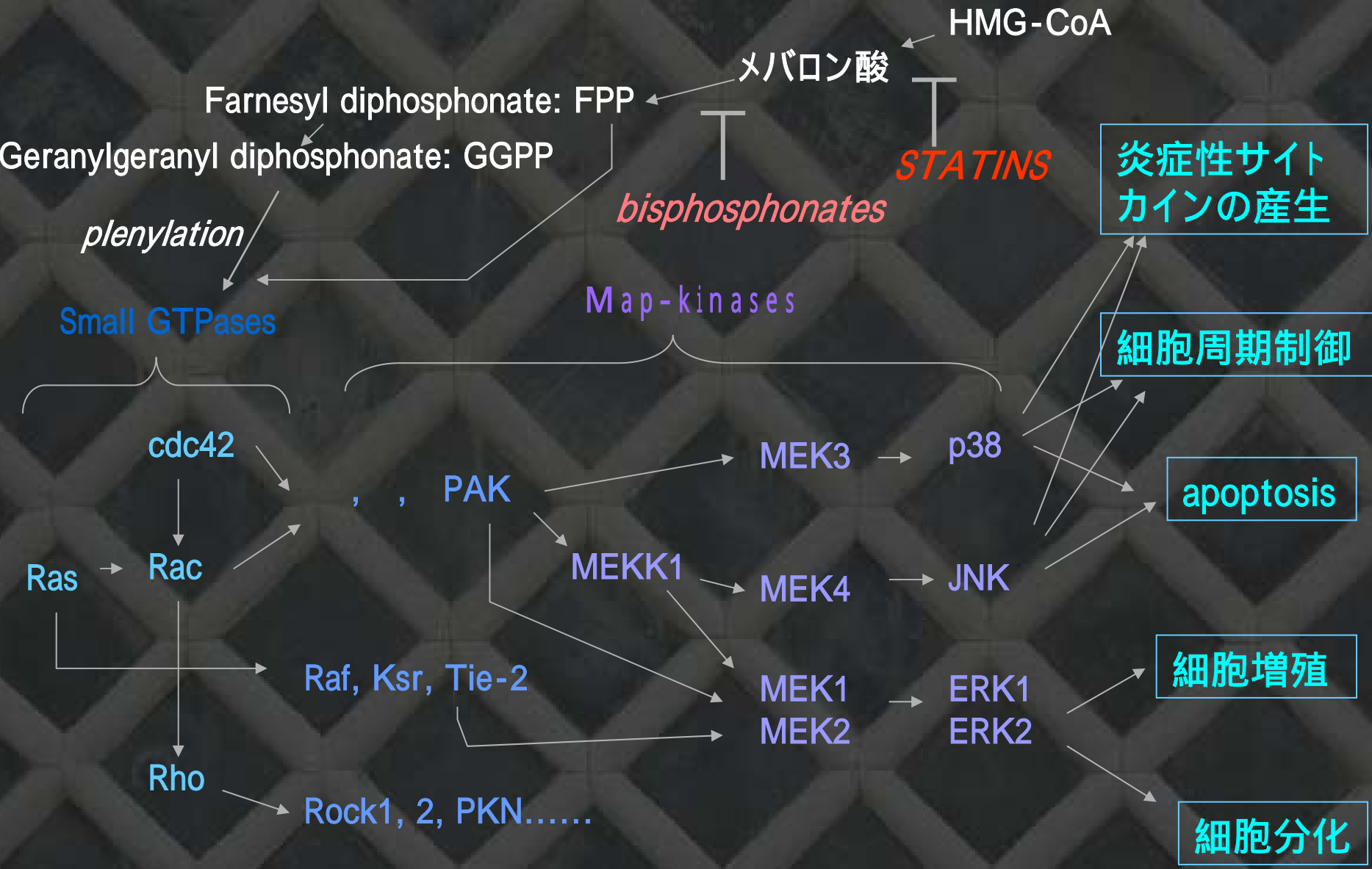
KMS-27 cells were cultured with or without Simvastatin (3  $\mu$ M), NF 20mM, or DMPO 20  $\mu$ M

# KMS-12PE株におけるSimvastatin 惹起増殖抑制と 種々の BRMs の併用効果

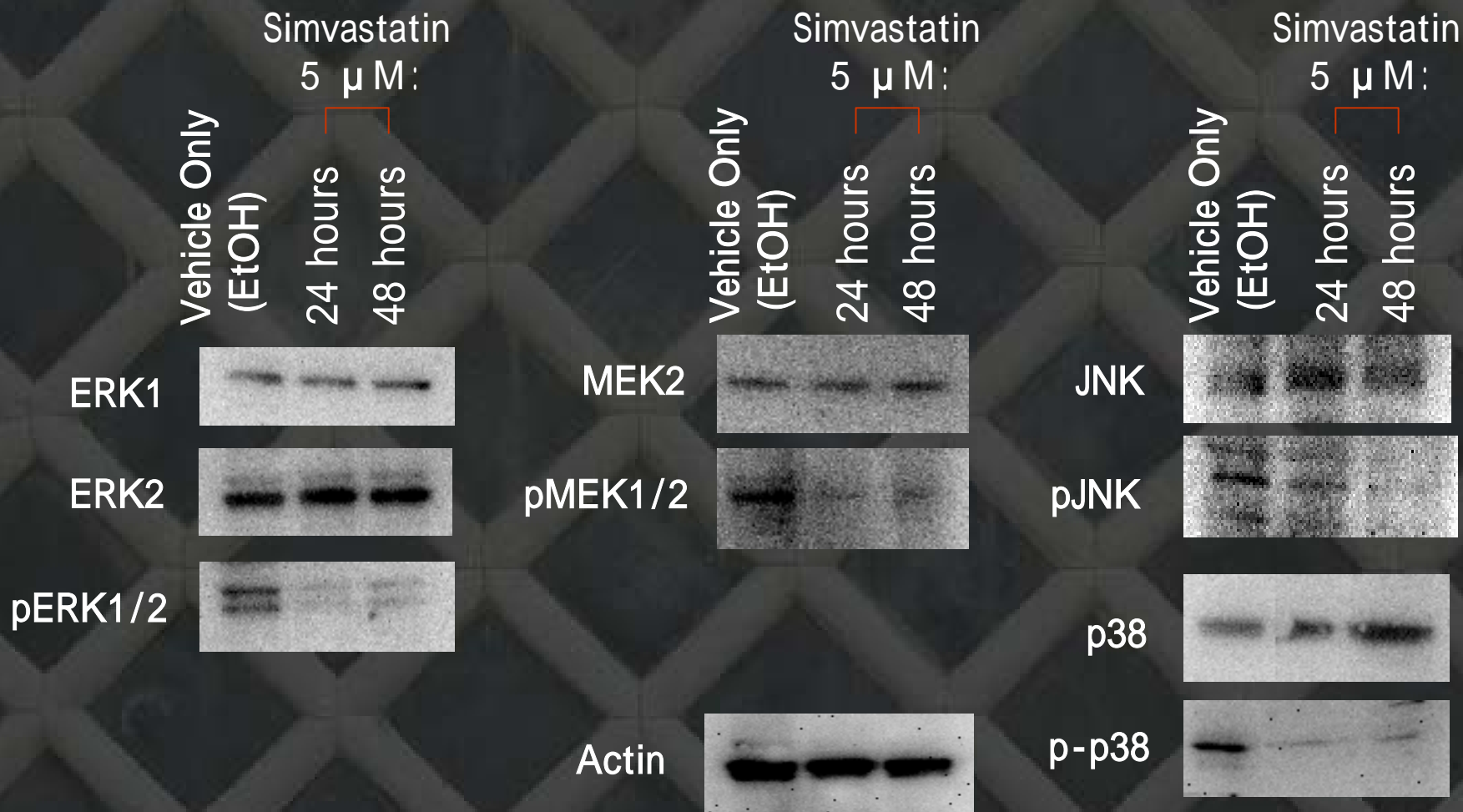




# STATINS や BISPHOSPHONATES のシグナル伝達系への作用

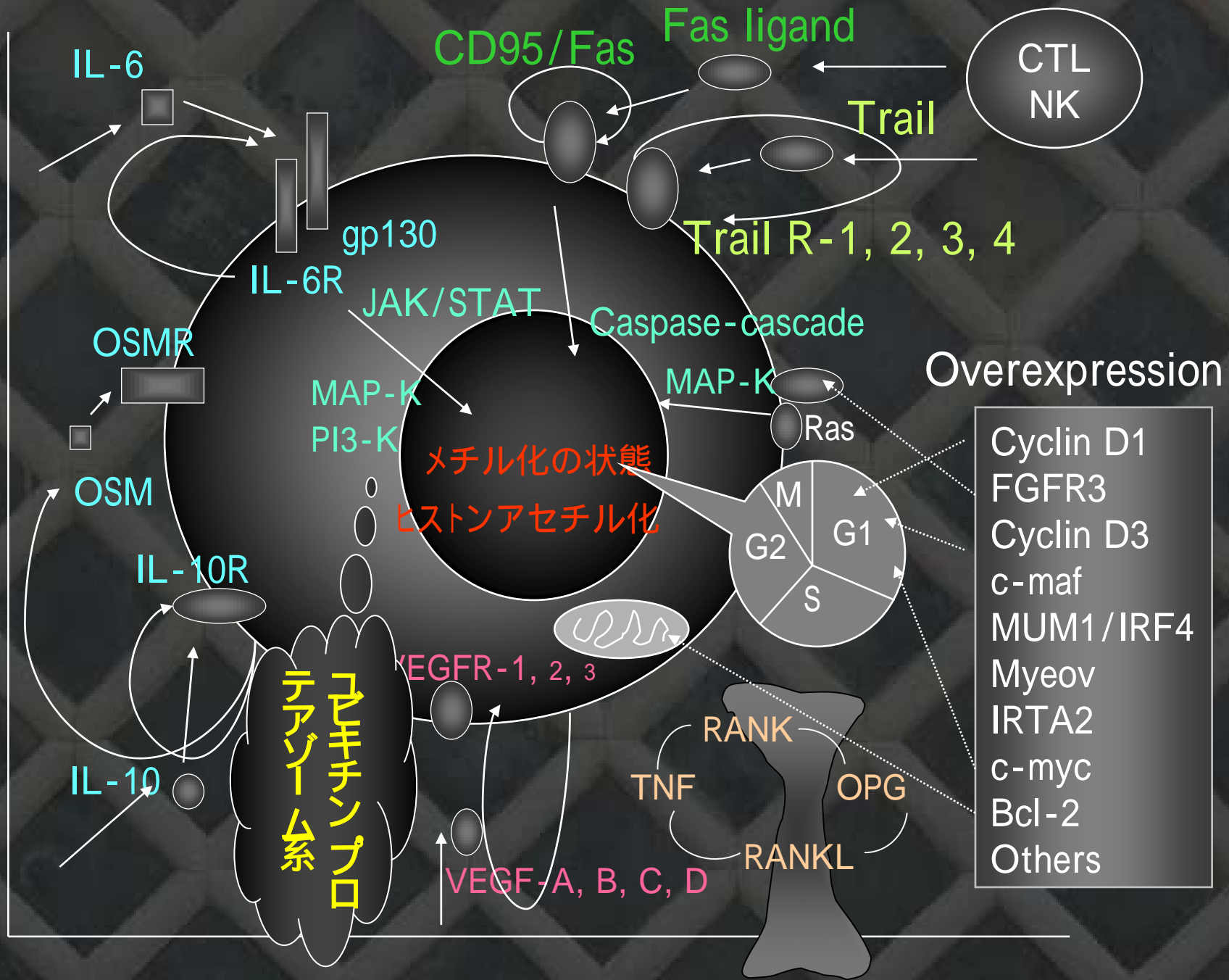


# KMS-27株のMAPキナーゼ系活性化カスケードに対する Simvastatin の効果



# HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (Statin) , Simvastatin (LipovasR), の骨髄腫細胞株に及ぼす影響

- Simvastatin (LipovasR)は, 骨髄腫細胞株の増殖を抑制し, 中でも検討した15株のうち5株(1/3)では, 比較的低濃度から濃度依存性の増殖抑制が認められた。
- Simvastatin (LipovasR)による増殖抑制は, 抗酸化剤により減弱させられた。
- 抗酸化剤の効果は, apoptosis の誘導の抑制であることが認められた。
- Simvastatin (LipovasR)と, 他の骨髄腫細胞の増殖抑制を誘導する BRMs (biological response modifiers)との併用にて, 相加的な増殖抑制が認められた。
- Statin 類が MAP-kinase 系の抑制に作用することを検証すると, 増殖抑制が認められる骨髄腫細胞株において, MAP-kinase cascade において, 活性化の抑制が認められた。
- これらの結果より, Simvastatin (LipovasR)は, apoptosis誘導とMAP-kinase cascade の抑制により骨髄腫細胞の増殖を抑制し, 今後の治療応用, 中でも化学療法や幹細胞移植療法後の, 維持療法への応用が, 期待される。



# 多発性骨髄腫

骨髄腫の発生 >> 進展

## 骨髄腫細胞

過剰発現遺伝子  
骨髄腫特異的  
染色体転座

サイトカインとその受容体  
表面マーカー  
シグナル伝達

## 骨髄間質細胞

サイトカイン  
血管増殖因子群  
免疫学的修飾

樹状細胞, T細胞  
アポトーシスを誘導する細胞

## 多彩な臨床症状

骨病変  
高タンパク血症  
骨髄不全・神経症状  
免疫不全・腎不全  
高アンモニア血症  
高アミラーゼ血症  
高Ca血症・その他

## 抗骨髄腫薬剤

化学療法剤  
サリドマイドと誘導體  
レチノイン酸 亜砒酸  
スタチン ビタミンK  
プロテアソーム阻害剤  
その他

移植療法・免疫療法

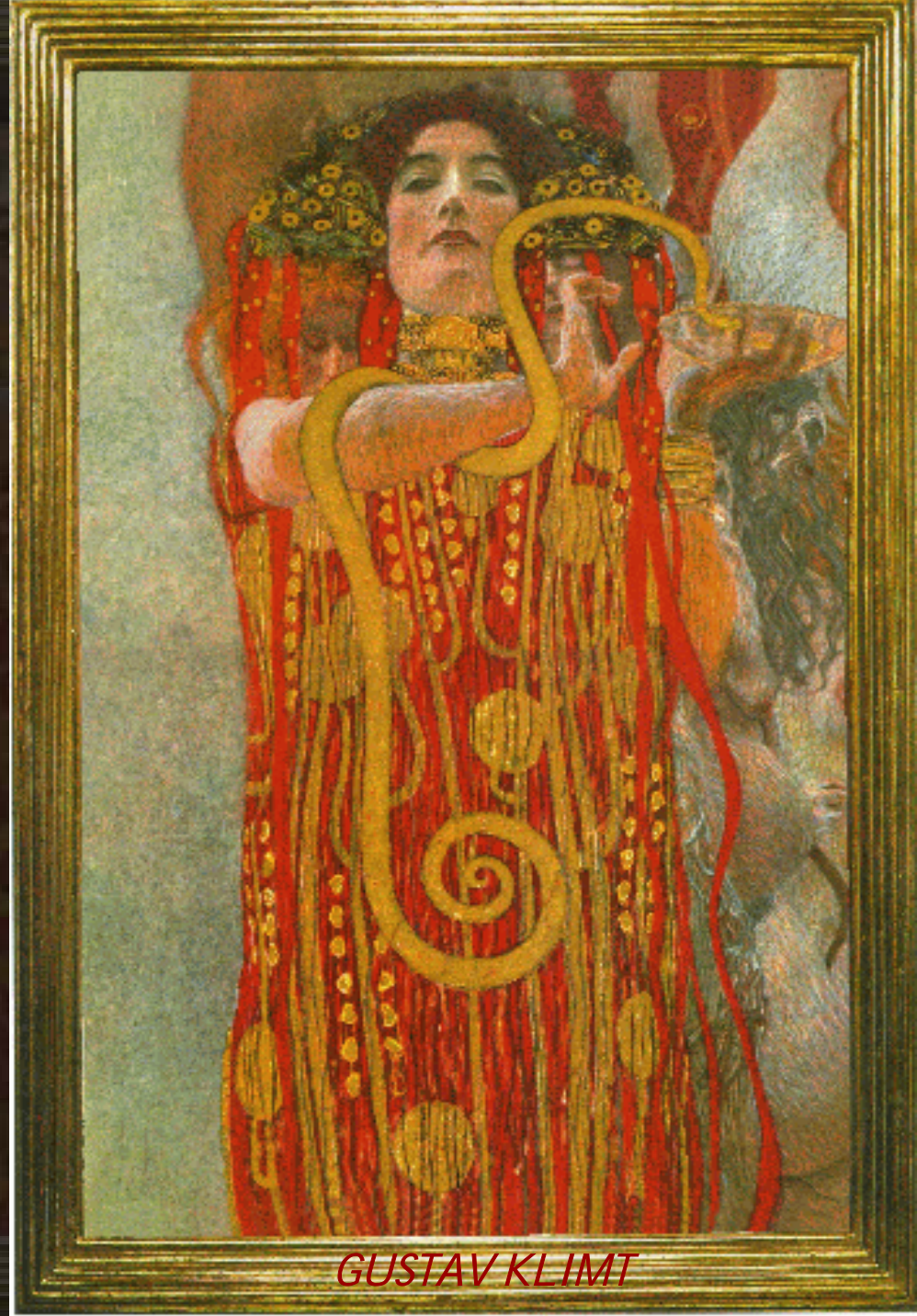


# 衛生学

“衛”保護し守る

“生”生命や生活

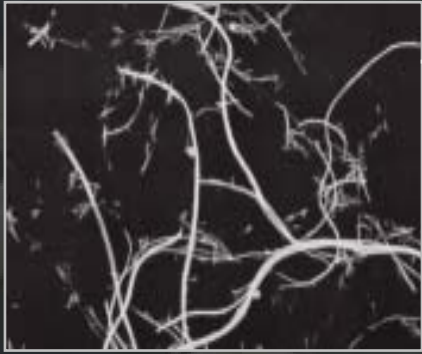
Hygiene:  
ギリシャ神話の  
健康の女神  
Hygeia  
(ハイージア)



GUSTAV KLIMT

# 環境免疫学：珪肺症症例における免疫異常

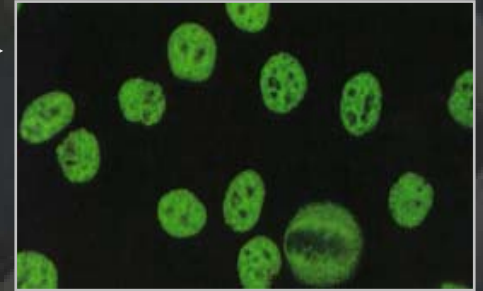
Silica compound



◆ 職業性慢性反復性曝露

◆ 体内での繫留珪酸化合物へのリンパ球の曝露

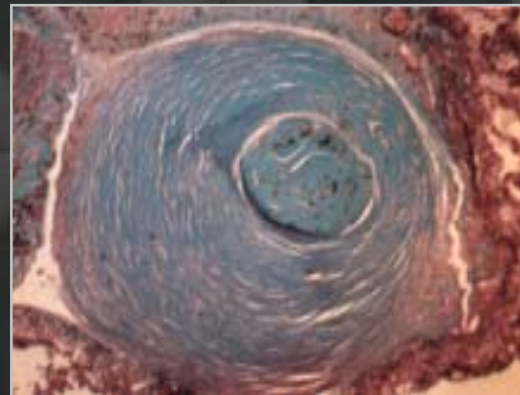
自己抗体の出現



肺病変



珪肺結節



自己免疫疾患の合併  
(SSc, SLE, RA)



SScの皮膚病変



# 謝 辞

川崎医科大学

衛生学

坂口治子

磯崎友美加

血液内科

八幡義人

山田治

杉原尚

和田秀穂

矢田健一郎

(Univ. Arkansas Med. Sci.)

辻岡貴之

病理学

定平吉都

乳腺甲状腺外科学

紅林淳一

元川崎医科大学実験病理

元岡山大学

難波正義

林原研究所藤崎細胞センター

松尾良信

京都府立医科大学

谷脇雅史

中澤直三

Hematology Service,

Department of Medical Sciences,

Universita degli Studi, Ospedale

Maggiore IRCCS, Milan, Italy.

Neri A



美観地区



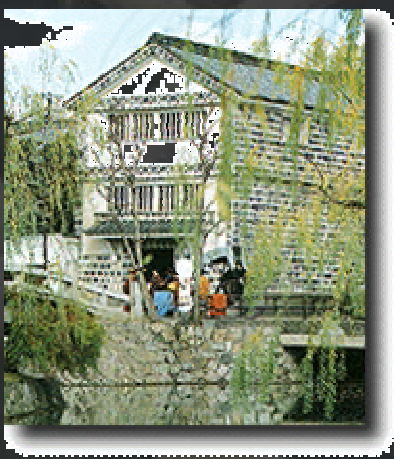
大原美術館



瀬戸大橋



備中国分寺



倉敷考古館



大橋家住宅



いがらしゆみこ美術館



倉敷チボリ公園



むかし下津井回船問屋



吉備津神社