

広島大学医学集談会

(平成17年8月4日)

—学位論文抄録—

1. 進行性核上性麻痺における神経原線維変化および coiled body の出現意義

—神経原線維変化および coiled body の ubiquitin 化に関する検討—

金 成花

創生医科学専攻病態探究医科学講座 (脳神経内科学)

進行性核上性麻痺 (PSP) において異常リン酸化 tau が蓄積している神経原線維変化 (NFT) および coiled body (CB) が病変の形成にどのように関わっているかを明らかにするために、PSP の三剖検脳を検討した。AT8 抗体を用いた免疫染色と Gallyas-Braak 銀染色の二重染色法を用いて、NFT と CB を 4 つの stage に分類し、各 stage の出現量を計測した。また全 NFT と CB に対する Ub 陽性 NFT と CB の出現量 (Ub 陽性率) を算定した。その結果、CB は神経細胞脱落と関連して出現が多いことが解った。主病変部位において神経細胞は脱落しているものの細胞死を意味する stage IV の NFT と CB は少なく、3 症例平均 Ub 陽性率もそれぞれ 2.1%、2.7% と極めて低いことがわかった。以上より PSP において NFT、CB の形成は神経細胞脱落と反応性 gliosis の中心的役割を担っていないと考えられた。

2. Development of a brief screening for adjustment disorders and major depression in cancer patients

(がん患者の適応障害と大うつ病の簡便なスクリーニングの開発)

秋月 伸哉

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (精神神経医科学)

本研究の目的は、がん患者の適応障害、大うつ病の早期発見、早期治療のためのがん医療従事者が使用できる簡便なスクリーニングの開発と、妥当性の確認で

ある。簡便なスクリーニング面接法としてワンクエスチョンインタビュー (1問) を開発し、これを精神科医による精神科診断基準 (DSM-IV) に基づく面接と同時に施行した。275名のがん患者を対象に、精神医学的診断をゴールドスタンダードとして感度、特異度を算出したところ、感度80%、特異度61%と簡便なスクリーニングとしては良好な結果を示した。次に、簡便な質問紙法としてつらさと支障の寒暖計 (2問) を開発し、同様の手法で295名のがん患者を対象に実施したところ、感度82%、特異度82%と、既存のより複雑なスクリーニングと同等の結果を示した。これら二つの簡便なスクリーニングは、がん患者の適応障害、大うつ病の早期発見に有用である可能性が示唆された。

3. Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: prevalence, associated factors and relationship to quality of life

(乳がん初再発後の精神疾患：有病率、関連因子、生活の質との関係)

岡村 優子

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (精神神経医科学)

乳がん初再発後の患者に対し、精神疾患の有病率、その関連因子、生活の質との関係について検討を行った。この研究は倫理委員会による審査後、対象者から文書による同意を得た後に行われた。対象50例に対して面接調査を行った。精神疾患については米国精神医学会の診断基準に基づき評価し、心理社会的因子について評価した。医学的データについてはカルテ調査し、心理的対処方略、人格特性、生活の質に関する質問紙を施行した。精神疾患の有病率は22% (11例) であった。多変量解析の結果、大うつ病性障害の既往 ($p=0.027$) と無力感・絶望感 ($p=0.037$) が精神疾患の有無と有意な関連が認められた。精神疾患を有する患者では生活の質の指標において機能スケール (感情機能、ボディイメージ、将来の展望) がより低く、症状スケール (食欲低下、下痢、倦怠感、嘔気嘔吐)

がより高かった。今回の結果から、再発乳がん患者においても精神疾患が生活の質に影響を与えていると示された。

4. Molecular epidemiology of enteritis-causing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA 腸炎起炎菌に関する分子疫学的考察)

沖井 一哉

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

【目的】近年、MRSA 腸炎は稀となった。1990年代初期の MRSA 腸炎起炎菌と、最近の腸炎以外の菌株の genotype を比較検討した。

【対象・方法】1990～93年分離の MRSA 腸炎起炎菌12株のバルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE) を施行した。また、エンテロトキシンA型 (SE-A) ～D型 (SE-D), TSST-1 をコードする *entA*, *entB*, *entC*, *entD*, *tst* 遺伝子を PCR 法で検索し、併せて毒素産生性も検討した。この結果を1998～2002年に腸炎以外から分離された186株と比較検討した。

【結果】腸炎起炎菌は PFGE で8種のタイプ・サブタイプに分類され、その多くは、*entA*, *entC*, *tst* 遺伝子を有し、高力価 SE-A, TSST-1 産生だった。最近の186株のうち、腸炎起炎菌と同一 PFGE パターンは7株のみだった。最近の菌株の多くは、SE-C, TSST-1 産生、SE-A 非産生で、腸炎起炎菌と同一パターンの7株も同様だった。

【考察】1990年代初期の腸炎起炎菌と近年の菌株の間に genotype および毒素産生性の変化を認め、腸炎減少への関与が考えられた。

5. Comparison of the effects of propofol and midazolam on the cardiovascular autonomic nervous system during combined spinal and epidural anesthesia

(プロポフォールとミダゾラムによる鎮静が硬膜外併用脊椎麻酔時の心臓自律神経系に及ぼす影響の比較)

日高 昌三 (中国労災病院 麻酔科)

展開医科学専攻病態制御医学講座 (麻酔蘇生学)

硬膜外麻酔併用脊椎麻酔 (硬脊麻) 時に、鎮静薬プロポフォールとミダゾラムが心臓自律神経系に及ぼす影響ならびに年齢の影響を検討するために、40名の

膝手術を受ける患者を対象として、脊椎麻酔前、脊椎麻酔20分後、鎮静薬投与開始30分後、手術終了前において、心拍変動と収縮期動脈圧変動の周波数パワースペクトル解析、およびその両者のクロススペクトル解析を行った。硬脊麻時にプロポフォールないしミダゾラムを投与すると、鎮静レベルと麻痺域が同等でも、プロポフォールはミダゾラムと比較して心臓自律神経活動の交感神経成分を強く抑制する作用がみられた。この傾向は若年者において強く、ミダゾラムにはこのような作用はみられなかった。以上よりプロポフォールを安全に臨床使用するためにはミダゾラムとは異なる注意が必要であることが示唆された。

6. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and p53 protein in human esophageal squamous cell carcinoma

(ヒト食道扁平上皮癌における hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α と p53 蛋白の発現)

1) Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α is associated with vascular endothelial growth factor expression and tumour angiogenesis in human oesophageal squamous cell carcinoma

(ヒト食道扁平上皮癌における hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α の発現と vascular endothelial growth factor の発現及び腫瘍血管新生との関連)

2) Expression of p53 protein in esophageal squamous cell carcinoma: relation to hypoxia-inducible factor-1 α , angiogenesis and apoptosis

(食道扁平上皮癌における p53 蛋白の発現と hypoxia-inducible factor-1 α , 血管新生, アポトーシスとの関連)

木村 茂

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (分子病態制御内科学)

【目的】食道扁平上皮癌における HIF-1 α および p53 発現と血管新生との関連について検討を行った。

【材料と方法】食道扁平上皮癌82例を対象とし、HIF-1 α , VEGF の発現を RT-PCR, Western blot 法, 免疫染色にて評価し臨床病理学的特徴を検討した。また、p53 蛋白発現と HIF-1 α , 血管新生, アポトーシスとの関連も検討した。

【結果】食道扁平上皮癌細胞株では低酸素条件下において HIF-1 α 蛋白及び VEGF mRNA の発現の増加

が観察された。免疫組織学的検討では HIF-1 α 高発現群は低発現群に比し VEGF 陽性率、微小血管密度が有意に高く、予後も有意に不良であった。p53 蛋白発現と微小血管密度およびアポトーシスとの関連は認めなかった。

【結論】食道扁平上皮癌における VEGF を介した血管新生に HIF-1 α が関与していることが示唆されたが、p53 と血管新生との関連は明らかではなかった。

7. Role of the JNK pathway in thrombin-induced ICAM-1 expression in endothelial cells

(トロンピンによる血管内皮細胞の ICAM-1 発現における JNK の関与)

三保 成正

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (分子病態制御内科学)

【目的】動脈硬化の発生には血管内皮細胞の ICAM-1 発現が重要である。トロンピンが ICAM-1 発現を誘導する分子機序には不明な点が多い。JNK の関与の検討を目的とする。

【方法】培養血管内皮細胞に不活性型シグナル伝達分子を遺伝子導入、または阻害剤を投与し、ICAM-1 発現を調べた。

【結果】JNK 阻害剤はトロンピンによる ICAM-1 発現を強く抑制した。JNK 阻害剤と NF- κ B 阻害剤は ICAM-1 発現を相加的に抑制した。G α_q 阻害剤は JNK 活性化および ICAM-1 発現を抑制した。G $\beta\gamma$ 阻害分子、不活性型の Ras, Rac1, Src 阻害分子をそれぞれ発現させると、いずれも JNK 活性化と ICAM-1 発現を抑制した。

【結論】JNK はトロンピンによる ICAM-1 発現に重要な役割を果たす。トロンピンによる JNK の活性化および ICAM-1 発現には、G α_q , G $\beta\gamma$, Ras, Rac1 や Src が関与する。

8. Enzymatic diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-octenoyl-CoA production using high-performance liquid chromatography: a practical confirmatory test for tandem mass spectrometry newborn screening in Japan

(高速液体クロマトグラフィを用いた中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症の酵素診断法：日本国内におけるタンデム質量分析新生児マス・スクリーニングで発見された症例の確定診断)

但馬 剛

広島大学大学院医学系研究科内科系専攻 (小児科学)

【緒言】1999年4月から5年7か月間に広島県内新生児101,020人を対象としてタンデム質量分析 (MS/MS) 法によるマス・スクリーニング (NBS) を実施した。標的疾患である中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の確定検査用に酵素診断法を開発した。

【方法】静脈血リンパ球破碎液を n-octenoyl-CoA, ferrocenium ion と反応させ、遠心上清を高速液体クロマトグラフィで分析した。分取精製した産物を質量分析で 2-octenoyl-CoA と同定し検量線を作成。反応条件設定後、NBS 陽性4例、県外の有症候同胞2例に適用した。

【結果】酵素活性は1例を除き正常対照平均値の2.4~13.2%と低値で、MCAD 欠損症と診断した。両親5名の酵素活性は患児・正常者と鑑別可能であった。

【考察】本法は採血後数時間で罹患者を鋭敏に検出でき、MS/MS-NBS の有用な迅速確定診断法である。