

第7回

広島大学大学院医歯薬学総合研究科発表会（医学）

（平成17年11月4日）

——学位論文抄録——

1. Circulating aminopeptidase N/CD13 is an independent prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer

（血中 aminopeptidase N/CD13 は非小細胞肺癌患者の独立した予後因子である）

村上 晴泰

展開医科学専攻病態制御医科学講座（分子内科学）

【目的】Aminopeptidase N (APN)/CD13 は、腫瘍の転移や血管新生に関与しており、腫瘍組織での発現は予後不良因子であることが報告されている。抗 APN モノクローナル抗体を用いた測定系によって血中 APN/CD13 の評価を行い、臨床的意義を検討する。

【方法】健常人 (n=90) および未治療非小細胞肺癌患者 (n=90) の血清を用い、電気化学発光免疫測定法 (ECLIA 法) によって評価を行った。

【結果】進行病期、PS 不良の肺癌患者で血中 APN/CD13 レベルの有意な上昇を認めた。また、APN/CD13 高値群 (n=17) は、低値群 (n=73) と比較して有意に予後不良であり (p<0.0001, ログランク検定)、多変量解析においても独立した予後不良因子であった (相対危険度 4.1; 95% 信頼区間 1.9-8.8)。

【結語】血中 APN/CD13 は非小細胞肺癌患者の独立した予後因子と考えられた。

2. Suppression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 gene expression by 22 (R)-hydroxycholesterol requires *de novo* protein synthesis in activated macrophages.

（活性化マクロファージにおける 22(R)-hydroxycholesterol による inducible nitric oxide synthase および cyclooxygenase-2 遺伝子発現の抑制は新規タンパク質合成を必要とする。）

安田 季道

展開医科学専攻病態制御医科学講座（麻酔蘇生学）

22(R)-hydroxycholesterol (22R-HC) は liver X receptor (LXR) の内因性リガンドである。本研究では 22R-HC が炎症発生後において、炎症抑制効果を示すかどうかを調べた。その結果、LPS で活性化されたマクロファージ様細胞 (RAW 264.7) に対して、22R-HC は nitric oxide (NO) の産生を抑制し、炎症時の NO 産生酵素である inducible NO synthase (iNOS) mRNA の発現も抑制した。しかし iNOS のプロモーターに結合する転写因子の DNA 結合能には影響しなかった。シクロヘキシミドにより新規蛋白質の合成を抑制すると、22R-HC による iNOS mRNA の抑制は解除された。同様の抑制効果は、cyclooxygenase-2 mRNA においても確認された。以上のことから、22R-HC は炎症発生後においても、炎症性遺伝子の発現を抑制できる可能性があり、この抑制効果は新規蛋白質の合成を必要とした。

3. Spinal orexin-1 receptors mediate anti-hyperalgesic effects of intrathecally-administered orexins in diabetic neuropathic pain model rats

（糖尿病性神経障害モデルラットにおけるオレキシン髄腔内投与の痛覚過敏改善効果は脊髄のオレキシン1受容体を介して行われる）

梶山 誠司

展開医科学専攻病態制御医科学講座（麻酔蘇生学）

糖尿病性痛覚過敏モデルラットを用いて、オレキシンのくも膜下投与が痛覚過敏を改善するかどうかを検討した。

【方法】雄性 SD ラットにストレプトゾトシン 75 mg/kg を腹腔内投与して糖尿病を作製し、3週間後にくも膜下カテーテルを留置した。オレキシン投与後、後肢への侵害刺激に対する疼痛閾値を経時的に測定した。

【結果】オレキシンは投与量依存性に痛覚過敏を改善したが、鎮静や運動障害などの副作用は生じなかった。対照の正常ラットでは有意の効果を示さなかった。RIA による脳脊髄液中オレキシン濃度は痛覚過敏モデ

ルラットと正常ラットの間で有意差を認めなかった。オレキシン1受容体の選択的拮抗薬 SB334867 によりオレキシンの作用はほぼ完全に拮抗された。

【結語】オレキシンは糖尿病性痛覚過敏モデルラットのくも膜下投与で痛覚過敏を改善し、これは脊髄のオレキシン1受容体を介して発揮されることが示唆された。