

第 1 2 回

広島大学大学院医歯薬学総合研究科発表会（医学）

（平成18年5月8日）

—学位論文抄録—

1. PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor suppresses mesangial cell proliferation involving STAT3 activation

（PDGF レセプターチロシンキナーゼ阻害薬は STAT3 の活性化と関連してメサンギウム細胞増殖を抑制する）

平井 隆之

展開医科学専攻病態制御医科学講座（分子内科学）

【目的】メサンギウム細胞増殖と STAT3 の関係を STI 571 による増殖抑制効果から検討する。

【方法】ラットメサンギウム細胞に PDGF-BB 刺激を加え、細胞増殖とチロシンリン酸化 STAT3 (p-STAT3) の関係を ³H-Thymidine incorporation, Western blotting にて検討した。抗 Thy 1.1 腎炎ラットにおける細胞増殖と p-STAT3 の関係を immunohistochemistry にて検討した。

【結果】ラットメサンギウム細胞において、PDGF-

BB 刺激により p-STAT3 は著明に発現し、STI 571 投与により p-STAT3 の発現抑制と細胞増殖抑制効果が認められた。増殖期抗 Thy 1.1 腎炎メサンギウム領域において p-STAT3 と PCNA は多数局在の一致を認め、STI 571 投与により減少を認めた。

【結論】STI 571 は STAT3 のリン酸化抑制と関連してラットメサンギウム細胞増殖を抑制する。

2. Immunohistochemical and mutational analyses of Wnt signaling components and target genes in intrahepatic cholangiocarcinomas

（肝内胆管癌における Wnt シグナル構成因子とその標的遺伝子の免疫染色と遺伝子解析）

徳本 憲昭

創生医科学専攻先進医療開発科学講座（外科学）

肝内胆管癌（ICC）24例を対象に、 β カテニン蛋白発現と β カテニン、APC、Axin 1 の遺伝子異常を調べ、その標的遺伝子 cyclin D1, c-myc, uPAR の免疫染色を行った。 β カテニン蛋白の免疫染色で細胞質ある

いは核内への異常蓄積を58.3%で認めた。遺伝子解析の結果、 β カテニンでコドン33のセリンがシステインへと変わる変異を2例認め、APCで3例に変異を認めた。Axin 1では10例に複数の核酸変化を認め、サンプル22は1塩基対の欠損を認め、機能的ドメイン欠失蛋白が発現し機能は失われる。cyclin D1, c-myc, uPARの免疫染色ではそれぞれ41.7%, 41.7%, 58.3%の陽性率であった。cyclin D1過剰発現と β カテニン異常蓄積間に相関関係を認め($p=0.0129$)、cyclin D1がICCにおいてWntシグナル伝達経路の重要な標的遺伝子である可能性が示唆された。

3. Multidetector CT angiography using a dual-head power injector and bolus tracking for the diagnosis of aortic aneurysms at reduced contrast material dosage

(多検出器CTにおける大動脈疾患検査に関し、デュアルヘッドパワーインジェクターとボーラストラッキング法を併用した造影剤減量の有用性)

平井 伸彦

展開医科学専攻病態情報医科学講座(放射線医学)

【目的】多検出器CTを用いた大動脈疾患検索におけるデュアルヘッドパワーインジェクターとボーラストラッキング法の有用性を検討する。

【方法】大動脈疾患が疑われる151例を対象とした。全例4検出器CTにより肺尖部から鼠径部まで1回の呼吸停止下に撮像を行った。造影後の撮像開始のタイミングはボーラストラッキング法を用いて決定した。101例は造影剤(体重1kg当たり0.6ml)注入後に生理食塩水30mlを後押しとして用い、D群とした。50例は造影剤(体重1kg当たり1.0ml)のみ注入し、S群とした。両群において、胸部大動脈、腹部大動脈、大動脈分岐部、両側総大腿動脈の5点のCT値計測を行い、造影効果と3次元構築画像の画質を比較検討した。

【結果】全例において3次元構築に十分な動脈造影効果が得られた。各々の計測点のCT値はD群ではS群と比べ低かったが、統計学的有意差は左総大腿動脈のみに認められた。3次元構築画像の画質は両群に差を認めなかった。造影剤はD群ではS群と比べ約40%減量された。

【結語】多検出器CTを用いた大動脈疾患検索におけるデュアルヘッドパワーインジェクターとボーラストラッキング法は、画質の劣化なく少量の造影剤で

検査完遂可能な有用な検査法である。

4. 痴呆症状を持つ患者の白内障手術の有効性と開放隅角緑内障の有病率の検討

田村 博己

創生医科学専攻先進医療開発科学講座(視覚病態学)

【目的】認知障害例の白内障手術の有効性と日本人アルツハイマー病と開放隅角緑内障の関連の検討。

【方法】1)改訂長谷川式知能評価スケール(HDS-R)で認知障害と評価された20例に白内障手術を行い、手術前後におけるHDS-R、HDS-Rの項目の即時視覚認識を除いた評価、および学習効果の影響を検討した。2)アルツハイマー病172例、対照176人の開放隅角緑内障有病率、およびアポリポ蛋白E遺伝子多型パターンを検討した。

【結果】1)術前即時視覚認識を除いたHDS-Rは術後に有意に上昇したが、学習効果は影響なし。

2)日本人アルツハイマー病における開放隅角緑内障の有病率は有意に上昇し、アルツハイマー病におけるアポリポ蛋白E4保有率は有意に高かったが、開放隅角緑内障合併の有無に有意差なし。

【結論】認知障害の改善に白内障手術は有効で、日本人アルツハイマー病例の緑内障有病率は高かったが、アポリポ蛋白Eは関与しない。

5. Effect of CPAP on brachial-ankle pulse wave velocity in patients with OSAHS: an open-labelled study

(閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者の脈波伝播速度に及ぼす持続気道陽圧療法の効果：オープンラベル試験)

北原 良洋

展開医科学専攻病態制御医科学講座(分子内科学)

中等症～重症の閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: OSAHS)と診断された17名(男性16名、女性1名:平均年齢 58.6 ± 2.0 歳)に対して持続気道陽圧(Continuous positive airway pressure: CPAP)療法を導入した。CPAP療法導入前と比較して、エプワース眠気尺度のスコアと上腕～足首間の脈波伝播速度が、CPAP療法導入後に有意に低下したが、従来、脈波伝播速度の重要な決定因子であると報告されている血圧は、CPAP療法導入前後で変化を認めなかった。上腕

～足首間の脈波伝播速度の変化量は、血圧の変化量と相関関係を認めなかった。CPAP 療法は血圧の変化とは独立して、OSAHS 患者の上腕～足首間の脈波伝播速度を低下させる効果を有すると考えられた。

6. The effects of neuronal induction on gene expression profile in bone marrow stromal cells (BMSC) - a preliminary study using microarray analysis

(骨髄間葉系細胞の遺伝子発現プロファイルに対する神経分化誘導の影響、マイクロアレイ解析による予備的研究)

山口 智

創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(脳神経外科学)

骨髄間葉系細胞 (BMSC) の神経分化誘導を試み、分化誘導前後での遺伝子発現プロファイルの変化や、神経栄養・保護因子の発現について検討した。マウス BMSC は DMSO, レチノイン酸, bFGF 存在下で神経細胞様の形態変化を来し、免疫染色で nestin, Tuj-1 陽性となった。一方、マイクロアレイ解析では、分化誘導前の BMSC では多系統の細胞・組織に関連した遺伝子が発現。分化誘導後には、中胚葉由来組織関連の遺伝子発現が一部減少し、遺伝子プロファイルに変化が見られた。しかし、nestin, Tuj-1 は、マイクロアレイ上有意な変化がなかった。また、BMSC には、NGF β , BDNF など複数の神経栄養・保護因子の遺伝子が発現していた。今回の研究で、BMSC は周囲の環境に応じて遺伝子プロファイルを変化させることが明らかとなった。また、BMSC に発現する神経栄養・保護因子が治療効果に関連している可能性がある。

7. The cellular origin of cartilage-like tissue after periosteal transplantation of full-thickness articular cartilage defects: An experimental study using rats expressing green fluorescent protein

(全層軟骨欠損に対する骨膜移植後の軟骨様組織の細胞由来：GFP 遺伝子導入ラットを用いた実験的研究)

四宮 陸雄

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (整形外科)

【目的】本研究の目的は Green Fluorescent Protein トランスジェニックラット (GFP ラット) の骨膜を用いて、関節軟骨全層欠損に対する同種骨膜移植後の

再生軟骨様組織の細胞由来について検討することである。

【材料及び方法】Sprague-Dawley ラット (SD ラット) 膝蓋大腿関節に作製した骨軟骨欠損部へ、GFP ラット脛骨中樞内側より採取した骨膜を cambium layer が関節腔側へ向くように移植。移植後 4 週, 8 週で肉眼的, 組織学的観察及び GFP 陽性細胞の発現の観察を行った。

【結果】移植部は組織学的には軟骨様組織で再生されていた。再生軟骨様組織はほぼ GFP 陽性細胞により構成されていたが、一部 GFP 陰性細胞も認められた。

【結語】この研究は同種骨膜移植後に再生される軟骨様組織の細胞由来の多くは recipient 細胞からではなく donor の骨膜細胞由来であることを示した。

8. Acceleration of surgical angiogenesis in necrotic bone with a single injection of fibroblast growth factor-2 (FGF-2)

(塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 単回投与と血管束移植術による壊死骨内血管新生の促進)

中前 敦雄

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (整形外科)

【目的】本研究の目的は、FGF-2 の壊死骨内への局所投与により、壊死骨内への動静脈血管束移植術における血管新生が増強されるか否かを調査することである。

【材料及び方法】日本白色家兔の腸骨を採取し壊死骨とした後、この壊死骨に孔を作製し、末梢側で結紮・切離し転位した伏在動静脈束をこの孔に通した。100 μ g の FGF-2 を壊死骨内に投与したものを FGF 群、生食のみを投与した群を対照群とした。動静脈束からの新生血管の評価は、有色の血管造影剤を注入した後、modified Spalteholz technique にて壊死骨を透明化して血管を可視化することで行った。

【結果】術後 1, 2 週とも、FGF 群は対照群より新生血管の密度・長さともに有意に高かった。

【結語】FGF-2 の局所投与と動静脈血管束移植術の併用は、骨壊死に対する有効な治療手段の 1 つに成りうると考えられた。