

## 第13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8月3日）

## —学位論文抄録—

1. Association of Chlamydia pneumoniae infection and carotid intima-wall thickness in Japanese Americans  
（日系米人におけるクラミジアニューモニエ感染と頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の関連）

日域 邦昭

展開医科学専攻病態制御医科学講座（分子内科学）

日系米人は遺伝的に日本人と同一であるが、日本人と比較して動脈硬化が進展している。本研究では日系米人を対象としてクラミジアニューモニエ（Cp）感染と動脈硬化病変の指標である頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（IMT）の関連について検討した。

対象は2002年の日系人医学調査を受診した米国在住日系米人259名。血清 Cp 抗体（IgG, IgA）、炎症マーカーとしてCRP, IL-6を測定した。

年齢、性、BMI、喫煙、糖尿病、高血圧症、脂質代謝異常で調整後、Cp 抗体陽性群および陰性群で max IMT の比較検討を行った。Cp IgG 抗体陽性群では IL-6 高値群が IL-6 低値群に比べ max IMT は有意に高値であった。Cp IgA 抗体陽性群では CRP 高値群、IL-6 高値群がそれぞれ低値群と比較して max IMT が有意に高値を示した。

以上より、Cp 慢性感染が動脈硬化病変に影響を与える可能性が示唆された。

2. Neuropilin-1 is involved in regulation of apoptosis and migration of human colon cancer

（Neuropilin-1 はヒト大腸癌のアポトーシスおよび浸潤に関連している）

落海 健彦

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】 neuropilin-1（NP-1）は血管新生因子 vascular endothelial growth factor（VEGF）に対する

receptor のひとつであり、angiogenesis に重要な働きをすることが報告されている。今回、我々は大腸癌における NP-1 発現とその意義を検討した。

【方法】 NP-1 特異的 small interfering RNA（siRNA）をヒト大腸癌細胞株、WiDR に transfection し、増殖、浸潤、アポトーシスに関する影響を検討した。また、当院で外科的切除を施行した進行大腸癌146例（治癒切除103例、非治癒切除43例）のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、NP-1 蛋白発現を免疫組織学的に検討した。

【成績】 siRNA を用いて WiDR の NP-1 を抑制したところ、大腸癌細胞株の浸潤能は有意に低下し、アポトーシスが有意に誘導された。臨床材料を用いた検討では、NP-1 免疫活性は主に癌細胞に認められ、NP-1 陽性例は陰性例に比し、肝転移率、リンパ節転移率が有意に高く、治癒切除例の生存率が有意に不良であった。また、NP-1 陽性例は陰性例に比し、アポトーシス指数が有意に低く、増殖指数および微小血管密度が有意に高値であった。

【結論】 ヒト大腸癌細胞において、NP-1 を介する VEGF の autocrine pathway が存在することが示された。NP-1 は、血管新生のみならず、癌細胞の浸潤やアポトーシスにも関与し、進行大腸癌の転移、予後において重要な働きをしていることが示唆された。

3. Genetic ablation of the transcription repressor Bach1 leads to myocardial protection against ischemia/reperfusion in mice

（転写因子 Bach1 の心臓虚血再灌流障害における役割の検討）

矢野 陽子

展開医科学専攻病態情報医科学講座  
（病態臨床検査医学）

Bach1 はヘムオキシゲナーゼ-1（HO-1）遺伝子やβグロビン遺伝子の転写抑制因子である。HO-1 は誘導型酵素であり、酸化物質前駆体であるヘムを CO、鉄、ビリベルジンに分解し、これら代謝産物は抗酸化作用、抗炎症作用を持つ。

マウスを用いた本研究で、Bach1 の遺伝子を欠損することにより HO-1 の発現が非ストレス存在下、すべての心臓細胞において増加するだけでなく、虚血再灌流障害下ではさらに 4-5 倍の誘導が見られた。Bach1 遺伝子欠損マウスの心筋梗塞範囲の著明な減少効果の機序として、アポトーシスの抑制、HO-1 活性の上昇を介した p38 MAP キナーゼの抑制と STAT3 経路の活性化が考えられた。Bach1 阻害により HO-1 を活性化できることが明らかになり、遺伝子導入を必要としない新たな虚血性心疾患、動脈硬化への薬物治療戦略となりうる可能性が示された。

#### 4. Semi-purification for the IgE-sweat antigen acting on mast cells and basophils in atopic dermatitis (粗精製した汗中の抗原物質はアトピー性皮膚炎患者の肥満細胞と好塩基球を活性化させる)

田中 暁生  
創生医科学専攻探索医科学講座 (皮膚科学)

汗はアトピー性皮膚炎 (AD) の悪化因子であることが広く知られているが、その悪化の機序は不明な点が多い。今回我々は、複数のカラムクロマトグラムを用いて汗中のヒスタミン遊離活性物質を精製し、これを標準化した汗抗原として AD 患者の汗過敏反応についての検討を行った。その結果、精製汗抗原を用いたヒスタミン遊離試験は AD 患者に高い感受性と特異性を示した。さらに AD 患者血清から IgE を精製し、ヒト好塩基球、ヒト肥満細胞株、遺伝子導入によりヒト FcεRI を発現したラット肥満細胞株を用い、汗に対する AD 患者の反応が汗抗原特異的 IgE と FcεRI を介した反応であることを証明した。汗による AD の悪化の一部は I 型アレルギーの関与するものであることが示

され、精製汗抗原を用いたヒスタミン遊離試験は、その感受性と特異性の高さから AD の診断に有用であり、汗抗原への対策は新たな AD の治療につながると考えられた。

#### 5. Repair of osteochondral defect with tissue-engineered chondral plug in a rabbit model (組織工学的手法を用いて作製した軟骨柱による関節軟骨修復)

伊藤 洋平  
展開医科学専攻病態制御医科学講座 (整形外科学)

【背景】我々は軟骨損傷に対し、アテロコラーゲンゲル包埋自家培養軟骨細胞移植を行い、良好な短期成績を報告した。本法は移植時に関節切開を要し、より低侵襲な手術が望まれる。

【目的】組織工学的手法を用いて作製した軟骨柱を家兔の骨軟骨欠損に移植し修復組織を評価すること。

【方法】日本白色家兔より軟骨片を採取、酵素処理後、細胞を単離し、コラーゲンゲルに包埋。これを PLLA メッシュ/コラーゲン複合体に滴下し DMEM にて 2 週間培養し、軟骨柱を作製。大腿骨滑車部に作製した骨軟骨欠損部に軟骨柱を移植 (実験群)。ゲルに軟骨細胞を包埋しないものを対照群とし、移植後 4、12 週で修復組織の評価を行った。

【結果】12 週の実験群では、修復した軟骨層は正常軟骨層より厚いが、良好な修復像を示した。対照群では線維性組織で修復されていた。

【結語】組織工学的手法により作製した軟骨柱を用いて家兔の関節軟骨修復を行い、良好な関節軟骨修復を認めた。