

第517回 広島大学医学集談会：No.11, No.15

第28回 広島大学大学院医歯薬学総合研究科発表会（医学）

（平成21年1月29日）

1. Association between cerebral microbleeds on T2*-weighted MR images and recurrent hemorrhagic stroke in patients treated with warfarin following ischemic stroke

（脳梗塞後のワルファリン治療中に発症する脳出血とMRI T2* 強調画像のCerebral Microbleedsとの関連）

上野 弘貴

創生医科学専攻病態探究医科学講座
（脳神経内科学）

【目的】Microbleeds (MBs) が抗凝固薬使用中の脳出血発症に与える影響を検討する。

【対象】非弁膜症性心房細動を基礎疾患に持ち、心原性脳塞栓症の既往を有し、ワルファリン内服中に脳卒中を発症して入院した連続87例（脳出血15例、脳梗塞72例）。

【方法】MR画像、PT-INR、抗血小板薬併用、脳血管障害危険因子を評価した。多重ロジスティック回帰分析で脳出血発症の危険因子を検討した。

【結果】MBsは脳出血群で高頻度に存在し（86.7%対38.9%）、数も多かった（平均、8.4対2.1）。多変量解析ではMBsは独立して脳出血と有意な関連を認めた（オッズ比、7.383; 95%信頼区間、1.052-51.830）。

【考察】MBsがワルファリン治療中患者の脳出血に独立した危険因子であることを示した。一方、大脳白質病変の脳出血への有意な関連は認められず、MBsとの病理学的相違に起因している可能性が考えられる。また抗凝固薬適応の階層化や高血圧の厳密な管理目標などを明らかにすることが重要であり、更なる研究が必要である。

2. Induction of $\gamma\delta$ T cells using zoledronate plus interleukin-2 in patients with metastatic cancer

（転移性癌患者におけるゾレドロン酸とインターロイキン2を用いた $\gamma\delta$ T細胞の誘導）

長嶺 一郎

創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座
（腫瘍外科）

抗腫瘍性リンパ球には自然免疫系と獲得免疫のふたつの種類が知られており、HLA非拘束性の自然免疫系を駆使した治療応用の確立は重要と考えられる。

近年、高カルシウム血症治療薬ゾレドロン酸（ZOL）とT細胞分化増殖因子インターロイキン2（IL-2）を用いて、自然免疫系の効果細胞 $\gamma\delta$ T細胞が誘導可能であることが報告された。

そこで、本研究においては、癌患者リンパ球を対象に、ZOLとIL-2を用いて $\gamma\delta$ T細胞の誘導を試み、癌に対する養子免疫療法として臨床応用の可能性について解析し、ZOL+IL-2刺激によって癌患者リンパ球においても癌細胞を傷害する $\gamma\delta$ T細胞の誘導が可能であることが示された。

3. Thiamylal and thiopental attenuate beta-adrenergic signaling pathway by suppressing adenylyl cyclase in rat ventricular myocytes

（チアミラルとチオペンタールはラット心筋細胞においてアデニルシクラーゼを抑制することにより β 刺激伝達系に影響を及ぼす）

檜高 育宏

展開医科学専攻病態制御医科学講座
（麻酔蘇生学）

循環動態における、静脈麻酔薬とカテコラミンの相互作用について詳細は不明である。本研究では静脈麻酔薬が β 刺激伝達系に及ぼす影響をラット心筋細胞で調べることを目的とした。

【方法】細胞内cAMP産生量を測定し β 刺激伝達系の指標とした。7種類の静脈麻酔薬の β 刺激に対する影響を調べ、 β 刺激を抑制したチアミラルとチオペンタールについて、その抑制機序を調べた。

【結果】フェンタニル、モルヒネ、ケタミン、ジアゼパム、ミダゾラムは β 刺激による細胞内cAMP産生量に有意な変化を与えなかった。しかし、チアミ

ラルとチオペンタールは β 刺激およびフォルスコリンによる細胞内 cAMP 産生量を容量依存性に抑制した。しかし PKC 阻害薬を用いても抑制作用に変化はなかった。

【結論】チアミラルとチオペンタールはアデニルシクラーゼを抑制することで、 β 刺激伝達系を抑制した。この抑制機序に PKC は関与しない。

4. Nifedipine Interferes with Migration of Vascular Smooth Muscle Cells via Inhibition of Pyk2-Src Axis

(ニフェジピンは Pyk2-Src の抑制を介して血管平滑筋細胞の遊走を抑制する)

Nwe Nwe Soe
創生医科学専攻探索医科学講座
(心臓血管生理医学)

Aim: Calcium channel blockers (CCBs) inhibit migration of vascular smooth muscle cells (VSMC) by mechanisms that remain poorly understood. The purpose of the present study was to characterize the signaling mechanisms by which CCBs inhibit VSMC migration.

Methods and Results: Nifedipine potently inhibited platelet-derived growth factor (PDGF)-induced chemotaxis, collagen I-induced haptotaxis, and wound-induced migration of human aortic VSMC. In addition, nifedipine inhibited PDGF-induced membrane ruffling and lamellipodium formation. PDGF-induced VSMC migration was significantly inhibited by PP2, a selective inhibitor of the Src kinase family, and was also significantly inhibited by expression of kinase-inactive Src, suggesting that Src is required for VSMC migration. Nifedipine also inhibited PDGF-induced Src activation (by $60 \pm 4\%$ with $30 \mu\text{M}$) and tyrosine-phosphorylation of Cas, paxillin, and cortactin, which are actin-associated substrates of Src. RNA interference-induced knockdown of the Ca^{2+} -dependent tyrosine kinase, Pyk2, resulted in inhibition of PDGF-induced Src activation and migration. Finally, nifedipine inhibited PDGF-induced Pyk2 activation in a dose-dependent manner.

Conclusion: These data suggest that nifedipine interferes with VSMC migration via inhibition of

the Pyk2-Src axis and inhibition of actin remodeling processes, including membrane ruffling and lamellipodium formation.

5. Adoptive transfer of TRAIL-expressing natural killer cells prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy (TRAIL 表出ナチュラルキラー細胞移入による肝切除後肝細胞癌増殖の抑制)

大平 真裕
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(外科学)

肝内ナチュラルキラー (NK) 細胞の抗腫瘍活性は、肝切除後に減弱する可能性が指摘されている。我々は、マウスモデルを用いて、肝切除が NK 細胞の抗腫瘍活性に与える影響を解析し、肝由来 NK 細胞の移入による肝切除後の肝癌増殖の抑止効果を検討した。肝切除後には、肝内 NK 細胞の活性化マーカー及び抗腫瘍分子 (TRAIL) の表出が有意に低下した。あらかじめ肝切除したマウスの門脈内に肝癌細胞株を移入する場合、肝切除しなかった場合に比べ有意に多数の肝癌転移巣を認めた。この肝切除後の肝癌移入マウスに、同系マウス由来の活性化肝 NK 細胞 (TRAIL 陽性細胞を含む) を静脈内投与すると、腫瘍の増勢は著明に抑制された。この効果は、F1 マウスの組み合わせでも認められ、親子間肝移植後の免疫細胞療法の可能性が期待された。さらに、NK 細胞移入は肝再生に影響を及ぼさず、肝切除後もしくは生体部分肝移植後の補助療法となる可能性がある。

6. Neural correlates of alexithymia in response to emotional stimuli : A study of anorexia nervosa patients

(情動刺激に対する反応性とアレキシサイミアの神経相関：神経性無食欲症における検討)

三宅 典恵
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(精神神経医科学)

神経性無食欲症 (AN) の病相期においては、身体イメージの障害を含めた様々な認知障害が認められる。アレキシサイミアは AN 患者で高率に認められる性格特性で、AN にみられる認知の障害と密接に

関連している可能性が提唱されている。機能的 MRI を用いて、AN 患者における身体イメージに関する不快な単語刺激の認知やアレキシサイミア傾向に関連した脳領域を検討した。身体イメージに関連した不快な単語刺激に対して扁桃体で有意な活動上昇を認め、アレキシサイミア傾向が強い AN 患者ほど後帯状回の活動が低いことが示された。扁桃体は、脅威となる刺激の検出などの役割をもち、身体イメージに関連した不快な単語刺激を恐怖に関連した情報として処理している可能性が示唆された。また、後帯状回は情動生成に関連しており、AN 患者の身体イメージに関する不快な感情の認知障害にアレキシサイミアが重要な一因となっている可能性が考えられた。

7. Novel diagnostic examination for gastrointestinal cancer

(消化管癌に対する新しい診断法)

1) Evaluation of colon cancer vascularity by flash echo imaging

(フラッシュエコーイメージングによる大腸癌微小血流の評価)

2) Optical biopsy of early gastroesophageal cancer by catheter-based reflectance-type laser-scanning confocal microscopy

(食道 / 胃癌におけるカテーテルタイプ反射型レーザー走査型共焦点顕微鏡の検討)

中尾 円

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)

【はじめに】 Flash Echo Imaging (FEI) による大腸癌微小血流の評価および食道・胃癌におけるカテーテルタイプ反射型レーザー走査型共焦点顕微鏡 (LCM) の有用性について検討した。

【検討 1】 FEI を用いて大腸癌の微小血流を評価し、輝度解析を行った。また、切除標本により腫瘍の微小血管密度を測定し、両者の関連性について比較検討した。FEI 輝度と微小血管密度には強い相関関係が認められた。

【検討 2】 内視鏡鉗子孔から挿入可能な反射型 LCM を生体内で食道・胃癌に対して行った。LCM 画像と切除標本により作製した HE 像との比較検討を行った。食道・胃の正常粘膜部と癌部で検討を行い、生体内での細胞レベルの観察が可能であった。

【結語】 FEI による大腸癌の微小血流測定は、腫

瘍血管密度の評価を可能とした。カテーテルタイプ反射型 LCM により生体内で細胞レベルでの胃・食道癌診断の可能性が示された。

8. Potential risks of femoral tunnel drilling via the far anteromedial portal: A cadaveric study (膝前十字靭帯再建術における前内側ポータルから大腿骨骨孔作製に関する屍体研究)

中村 光宏

展開医科学専攻病態制御医科学講座
(整形外科学)

前十字靭帯は走行と機能の異なる二本の線維束である前内側線維束 (AMB) と後外側線維束 (PLB) より構成され、これらを解剖学的に再建する二重束前十字靭帯再建術が注目されている。本研究の目的は、屍体膝を用いて二重束前十字靭帯再建術における前内側ポータルから大腿骨骨孔作製に伴う総腓骨神経と大腿骨外側顆後方関節軟骨の損傷の危険性を評価することである。5 例 10 屍体膝を用い、膝関節を展開し AMB と PLB の大腿骨側付着部を同定し、また総腓骨神経と大腿骨外側顆後方関節軟骨を露出させた。作製した前内側ポータルより膝関節屈曲角度 70°, 90°, 110°にてパッシングピンを AMB, PLB 大腿骨側付着部中心に刺入し、大腿骨外側顆貫通部を大腿骨骨孔 exit point とし、そこから総腓骨神経と関節軟骨までの最短距離を測定した。結果では、浅い膝関節屈曲角度では総腓骨神経損傷や関節軟骨損傷を合併する危険性が高く、膝屈曲角度を増加させるにつれてその危険性は減少した。

9. Mizoribine suppresses the progression of experimental peritoneal fibrosis in a rat model (ミゾリピンはラットモデルにおける腹膜線維化の進行を抑制する)

高橋 俊介

展開医科学専攻病態制御医科学講座
(分子内科学)

【目的】今回我々は、ラットにおけるミゾリピンの腹膜線維化抑制効果の検討を行った。

【方法】Wistar ラットに CG エタノール生食液を腹腔内投与し、ミゾリピン非投与群、ミゾリピン 2 mg/kg, 8 mg/kg の 3 群に分けて検討した。4 週間

後に腹膜を採取し、HE 染色にて形態学的変化を評価した。免疫染色にて単球・マクロファージの浸潤、各種線維化マーカー、マクロファージ遊走因子を評価し、ED1・TGF- β の二重染色を行った。同用量での薬物血中動態も評価した。

【結果】ミゾリビン投与群において、腹膜固有層の面積の有意な減少を認めた。単球・マクロファージの浸潤はミゾリビン投与群にて有意な減少を示し、各種線維化マーカー、マクロファージ遊走因子の発現も有意に減少していた。上記の効果はミゾリビン用量依存性であった。ED1・TGF- β の共存を認めた。

【結論】ミゾリビンは、ラットモデルにおいて腹膜線維化を抑制した。

10. Functional Evidence for Eme1 as a Marker of Cisplatin Resistance

(DNA 修復分子 Eme1 はシスプラチンの効果予測マーカーとなる)

友田 義崇
展開医科学専攻病態制御医科学講座
(分子内科学)

【背景】シスプラチンは現在肺癌の治療において最も繁用されている抗癌剤の一つであるが、その耐性が臨床問題となっている。Eme1は、哺乳動物においてシスプラチンによるDNA損傷に対する修復に関与することが報告されているが、ヒトにおける機能は明らかではない。

【目的、方法】ヒト Eme1 の機能を明らかにするため、ヒト癌細胞株を用いてジーンターゲット法により Eme1 ハプロ欠損細胞を作成した。また18癌細胞株において Eme1、またはシスプラチンの感受性に関わる報告のあるタンパクの発現量をウエスタンブロット法により解析し、シスプラチンの感受性と相関を認めるか検討した。

【結果】Eme1 ハプロ欠損細胞はシスプラチンに対する感受性を示した。また癌細胞株における Eme1 のタンパク発現量はシスプラチンの感受性と相関した。

【結論】ヒト Eme1 はシスプラチン効果予測マーカーとなり得る。

11. Differential diagnosis of hepatic tumor-like lesions in dog by using dynamic CT scanning (ダイナミック CT による犬の肝腫瘍様病変の鑑別診断)

谷浦 督規
医学系研究科内科系専攻 (放射線医学)

肝のダイナミック CT は、肝腫瘍様病変の血行動態を観察することができる。悪性腫瘍の肝細胞癌と、良性腫瘍の結節性過形成の犬に対する血行動態のパターンを検討した。対象は谷浦動物病院で病理組織学的診断のついた肝細胞癌 (36 症例) と結節性過形成 (40 症例) である。全例にダイナミック CT を施行し、各相のデータを収集した。

肝細胞癌では腫瘍内に拡張した血管が 25 症例に、隔壁構造が 17 例に、被膜形成が 25 症例に見られた。動脈相で周囲肝と比べ 8 症例で高吸収、23 例で淡い染まりとなった。平衡相では 34 症例が低吸収となった。結節性過形成は腫瘍内血管、隔壁、被膜形成は見られなかった。動脈相で高吸収が 8 症例、淡い染まりが 9 症例、低吸収が 23 例、平衡相では 36 症例全て周囲肝と等濃度となった。ダイナミック CT にて肝細胞癌と結節性過形成の血行動態、内部構造は異なり、犬の肝腫瘍様病変において肝ダイナミック CT は有用であった。

12. C-C chemokine receptor 2 expression by circulating monocytes influences atherosclerosis in patients on chronic hemodialysis (単球表面の CCR2 発現は慢性透析患者の動脈硬化に影響する)

奥本 賢
展開医科学専攻病態制御医科学講座
(分子内科学)

【目的】慢性透析患者の動脈硬化と CCR2 との関係性を明らかにする。

【対象】慢性透析患者 56 名。対照として腎機能正常者 27 名。

【方法】血清中の高感度 CRP・MCP-1・Cu-Zn SOD 濃度を測定した。また、フローサイトメトリーにて単球の CCR2 陽性率を算出した。動脈硬化の指標として頸動脈 IMT と CAVI の測定を行った。

【結果】高感度 CRP・MCP-1・Cu-Zn SOD 濃度と単球の CCR2 陽性率は透析患者群において有意に高かった。

頸動脈 IMT は透析患者群で高値を示した。重回帰分析の結果、頸動脈 IMT と CAVI の両方に影響する因子としては CCR2 陽性率のみが挙げられた。

【考察】透析患者において CCR2 陽性率は頸動脈 IMT と CAVI 双方と正の相関を示し、なおかつ独立した危険因子であることが示された。

【結論】慢性透析患者において単球表面 CCR2 が動脈硬化に影響することが示された。

13. Polycomb-group complex 1 acts as an E3 ubiquitin ligase for Geminin to sustain hematopoietic stem cell activity

(ポリコム複合体 1 は Geminin に対する E3 ユビキチンリガーゼとして働き、造血幹細胞活性を支持している)

大野 芳典

創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座
(幹細胞機能学研究分野)

造血幹細胞の活性を支持する内的因子としてポリコム遺伝子群 (PcG) 複合体 1 があげられる。PcG 複合体 1 による造血幹細胞制御の分子機構は、ink4a 遺伝子座の転写を抑制することで造血幹細胞活性の制御を行うことは既に知られていたが、ink4a 遺伝子座の制御以外の分子機構の存在も示唆されていた。私は、この PcG 複合体 1 の新たな造血幹細胞制御機構として、PcG 複合体 1 が DNA 複製ライセンス化制御因子である Geminin と結合し、Geminin に対する E3 ユビキチンリガーゼとして機能し、Geminin タンパク質の分解制御を介して造血幹細胞の DNA 複製を制御する機構を明らかにした。さらに、この PcG 複合体による制御機構は、ゲノムの安定性維持や、未分化性維持にも重要な機能を発揮していることが考えられ、造血幹細胞制御の分子基盤を解明するために重要な手掛かりを提供した。

14. Expression of transient receptor potential vanilloid (TRPV) 1, 2, 3 and 4 in the mouse inner ear in normal condition and after gentamicin challenge

(マウス内耳における transient receptor potential vanilloid1, 2, 3, 4 の発現とゲンタマイシン投与による変化)

石橋 卓弥

展開医科学専攻病態制御医科学講座
(耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

TRPV は熱、酸、浸透圧などの様々な侵害刺激を感知して Ca イオンを細胞内へ流入させ、脱分極による細胞興奮を導く受容体であり、内耳でも TRPV が確認されている。我々はマウス内耳での TRPV1, 2, 3, 4 の局在を正常ならびにゲンタマイシン (GM) 投与動物で免疫組織学的に検討した。正常動物ではコルチ器、蝸牛神経節細胞、前庭感覚細胞、前庭神経節細胞に TRPV1, 2, 3, 4 が発現し、血管条、前庭暗細胞では TRPV2, 4 が発現していた。GM 投与動物では TRPV1, 2 は増加し、TRPV3, 4 は減弱した。以上の結果から内耳での TRPV1 は前庭、蝸牛の有毛細胞の興奮性に関与し、TRPV2 は浸透圧の調節に関与すると共に TRPV3 は感覚細胞の機能の修復あるいは温度センサーとしての役割を果たしていると考えられた。また、TRPV4 は主として内耳での浸透圧や感覚細胞での浸透圧の感受にも関係していると考えられた。病的状態時に TRPV は、内耳障害時の耳鳴・平衡機能異常の発現や神経保護に関与する可能性が示唆された。

15. Haploinsufficiency of the Mus81-Eme1 endonuclease activates the intra- S-phase and G2/M checkpoints and promotes rereplication in human cells

(Mus81-Eme1 エンドヌクレアーゼのハプロ不全はヒト細胞において S 期および G2/M 期チェックポイントを活性化し DNA 再複製を引き起こす)

日山 享士

医学系研究科外科系専攻 (外科学)

Mus81-Eme1 複合体は相同組換え中間体などを切断するエンドヌクレアーゼであり、これらの機能解析のために大腸癌細胞株 HCT116 より変異細胞を作製した。これらの細胞では DNA 架橋剤に対する感受性の亢進、切断などの染色体異常、DNA 再複製による 4 倍体の増加、S 期と G2/M 期のチェックポイント活性化が観察された。また、Chk1 と Chk2 の活性化細胞の増加がみられた。さらに、これら細胞において ATM の RNA 干渉により Chk1 と Chk2 の活性化細胞の増加が抑制されたことから、変異細胞では ATM-Chk1/Chk2 による S 期チェックポイントと ATM-Chk2 による G2/M 期チェックポイントが活性化していると考えられた。そこで G2/M 期チェックポイントにより機能低下した Cdk1 を強制発現したところ、4 倍体が抑制されたことから G2/M 期チェッ

クポイントの活性化が染色体の数的異常の原因と考えられた。

16. Short-term culture of umbilical cord blood-derived CD34 cells enhances engraftment into NOD/SCID mice through increased CXCR4 expression
(臍帯血由来 CD34 陽性細胞の短時間培養は CXCR4 の発現増幅を介して免疫不全マウスへのヒト細胞の生着を亢進させる)

大野令央義
展開医科学専攻病態情報医科学講座
(小児科学)

ケモカインレセプター CXCR4 は造血幹細胞の遊走能や homing・生着に重要な働きをしている。臍帯血より分離した CD34 陽性細胞を無血清・無添加の条件で培養し細胞表面での CXCR4 の発現を FACS で解析すると、有意に CXCR4 陽性細胞の増加と発現増幅が確認された。同様の条件で 2 時間培養した細胞群について遊走能を調べ、更に免疫不全マウスを用いた異種間移植系の実験で homing (移植後 16 時間) と生着 (移植後 8 週間) についてマウス骨髄でのヒト細胞のキメリズム解析を行った。培養した細胞群では遊走能, homing, 生着の総てで、対照である培養をしない細胞群より亢進しており、この亢進は阻害薬である AMD3100 を添付して培養した群では見られなかった。以上より homing 効率の向上や生着率に CXCR4 の発現が関与していることが示唆された。今後、臍帯血幹細胞移植の臨床に応用される知見であると考えている。

17. Pathogenetic role of the tyrosine-phosphorylated CagA EPIYA sequence of *Helicobacter pylori* in the histological gastritis in Japanese patients
(本邦の組織学的胃炎における *H. pylori* のチロシンリン酸化 CagA EPIYA 配列の病原性)

高田 俊介
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)

【背景】 *H. pylori* の CagA 蛋白は感染後の病態に重要な役割を有する。CagA 内のチロシンリン酸化

部位の多型は *H. pylori* の病原性と関連しているが、CagA の質的診断では病型を予測できない。

【目的】細胞内のリン酸化 CagA を定量化するためのシステムを構築し、胃癌の発生源地である組織学的胃炎との関連を明らかにする。

【方法】東アジア型 CagA に特異的なリン酸化部位の配列を基とした 10mer の抗原ペプチド(CagA-P) を作製、ディスペプシア患者 127 名の血清 CagA-P 抗体価を測定し組織学的胃炎との関連について検討した。また Western blotting と免疫染色を行いヒト胃上皮細胞内の CagA-P の発現を検索した。

【結果】 *H. pylori* 陽性患者の血清 CagA-P 抗体価は陰性患者よりも有意に高値を示し、陽性患者において体部胃炎が高度の症例で有意に CagA-P 抗体価も高値であった。また *H. pylori* 感染胃粘膜に CagA-P の発現が認められた。

【結論】 CagA-P は抗原性を有するペプチドであり、抗 CagA-P 抗体価は体部胃炎の新しいマーカーとなりうることを示唆された。

18. Serum HBV RNA is a predictor of early emergence of the YMDD mutant in patients treated with lamivudine
(血清 HBV RNA はラミブジン投与患者における YMDD 変異株の早期出現の予測因子である)

畠山 剛
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)

【はじめに】核酸アナログ製剤は B 型慢性肝炎の治療に広く使用されている。その一種のラミブジンでは、逆転写酵素領域の YMDD モチーフにアミノ酸変異を生じた耐性株出現が重大な問題である。しかし耐性株出現の早期予測マーカーは確立されていない。そこで、核酸アナログ製剤投与中血清に存在するとされる HBV RNA 粒子と耐性株出現との関係について検討した。

【対象と方法】核酸アナログ製剤を投与された B 型慢性肝炎患者血清より核酸を抽出し、HBV RNA の存在と耐性株出現時期との関係について検討した。

【結果】核酸アナログ製剤投与早期の血清中に HBV RNA 粒子が存在し、ラミブジン投与後の耐性株早期出現例では、耐性株非出現例や、耐性株後期出現例と比べて、投与早期の血清 HBV RNA 量が有意に高値であった。

【結語】血清 HBV RNA 量はラミブジン投与患者での YMDD 変異株早期出現予測因子であると考えられた。

19. Regulation of heme oxygenase-1 by transcription factor Bach1 in the mouse brain
(転写因子 Bach1 による マウス脳における heme oxygenase-1 の発現調節)

迫田英一郎
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(脳神経外科学)

酸化ストレスの防御系に抑制性転写因子 Bach1 と heme oxygenase-1 (HO-1) の経路がある。マウス脳での Bach1 の機能を検討した。

【方法】WT と Bach1 KO マウスの脳各部位の Bach1, HO-1 の定量 PCR と大脳の HO-1 免疫染色を行い凍結外傷モデルで Bach1 KO の効果を検討した。

【結果】Bach1 mRNA は嗅球で高かった。HO-1 mRNA は KO マウスで高発現していたが部位の差はなかった。正常脳では KO マウスの神経細胞で HO-1 が高発現していた。凍結病変の周囲では星状細胞で HO-1 の高発現が見られ、KO マウスではより強く発現していた。しかし損傷体積、アポトーシスには差を認めなかった。

【結論】Bach1 は正常脳と凍結病変周囲の大脳で HO-1 の制御に関わっている。KO マウスでは凍結病変周囲に WT より強い HO-1 発現をみとめたが、組織保護作用は認めなかった。

20. Optimal cardiac phase for coronary artery calcium scoring on single-source 64-MDCT scanner: least interscan variability and least motion artifacts
(64 列多列検出器型単管球 X 線 CT 装置における冠動脈石灰化定量の最適化について：再現性と画質)

松浦 範明
展開医科学専攻病態情報医科学講座
(放射線医学)

【目的】64 列の MDCT を用いて最も再現性がよく画質の良い心位相を探すこと。

【方法】91 名に対して心電同期下に CT 冠動脈石灰化定量を連続して 2 回行い、心電図の R-R 間隔の 40% から 80% の間を 5% 刻みにして画像再構を行い 2 回の撮像の定量値の再現性を計算した。動きによる画質の悪化の程度を 3 段階で評価した。定量値の再現性の程度、動きによる画質の悪化の程度が心位相間で差があるかを検討した。

【結果】定量値の再現性は心位相間では差があった。再現性は R-R 間隔の 70% あるいは 75% で最も良好であった。75% からの画像で動きによる画質の悪化の程度が最も少なく、2 回の定量値の差が少なければ少ないほど動きによる画質の悪化の程度が少ないということが示された。

【結論】拡張中期の画像からの定量値は再現性が最もよく、動きによる画質の悪化の程度が少ない。64 列の MDCT ではこの心位相で石灰化定量を行うことが推奨される。

21. Long-term forskolin stimulation induces AMPK activation and thereby enhances tight junction formation in human placental trophoblast BeWo cells
(ヒト絨毛癌細胞 BeWo 細胞において、forskolin による長時間刺激は AMPK 活性化を介して密着結合の形成を促進する)

江川真希子
創生医科学専攻探索医科学講座
(医化学)

ヒト胎盤絨毛は合胞体細胞塊に覆われているが、絨毛の上皮細胞層が密着結合 (Tight junction:TJ) を形成することで、バリアー機能を果たしている。

著者らは、ヒト絨毛癌細胞 BeWo 細胞に、adenylate cyclase 活性化剤である forskolin を 12 時間以上添加すると、TJ 形成が促進されることを初めて報告した。そこで、forskolin 刺激による TJ 形成の促進に細胞内エネルギーセンサーである AMPK の活性化が関与しているかを検討した。さらに、forskolin による BeWo 細胞の融合、分化にも AMPK が関与しているかを検討し、以下の結果を得た。BeWo 細胞では、forskolin の長時間刺激によって AMPK が活性化され、これを介して TJ 形成は促進される。一方、forskolin による細胞融合には AMPK の活性化は関与しておらず、TJ 形成が促進される機序とは異なると考えられた。

22. A cure Weibull gamma-frailty survival model and its application to exploring the prognosis factors of neuroblastoma (治癒を考慮したワイブルガンマ生存時間モデルおよびその神経芽細胞腫予後因子探索への適用)

Mohammad DOKHI (モハマッド ドキ)
展開医科学専攻病態制御医科学講座
(計量生物研究分野)

生存時間分析においてログランク検定とコックス回帰は最も多用される方法である。これらの方法やその拡張方法により生存率を規定する予後要因変量の効果を定量化することができる。多くの疾病の場合、個体(患者)の中には完全治癒により対象となっている疾病での死亡に至らない状況が発生しうる。このような疾患の生存率を評価する場合には治癒率が明示的に組み込まれているモデルを適用し解析する必要がある。もし、治癒率を無視したモデルを使用するならば偏りのある推定結果を得る危険性がある。また、予後因子の治癒率や致死群における生存時間への寄与の大きさに関心が持たれるかもしれない。我々は、本論文において日本の神経芽細胞腫データに着目し、治癒率や致死群における生存時間に寄与効果を持つ予後因子の探索を試みた。

23. A randomized trial of high-dose interferon- α -2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C –Correlation between amino acid substitutions in the core/NS5A region and virological response to interferon therapy– (C型慢性肝炎患者におけるリバビリン併用高容量インターフェロン- α -2b療法の無作為化試験 –インターフェロン療法に対するコア/NS5A領域のアミノ酸変異とウイルス反応の関係–)

森 奈美
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)

【対象と方法】①対象は高ウイルス量 C 型慢性肝炎患者 200 例。リバビリン併用インターフェロン- α

-2b 療法における高用量インターフェロンの有効性および安全性について、無作為化前向き試験を行った。② Genotype1b 93 症例について、治療開始前の core/NS5A 領域のアミノ酸変異と治療効果および抗ウイルス効果におよぼす治療前予測因子を検討した。

【結果】①高用量インターフェロンは忍容性が低く、著効率の向上は得られなかった。② Core aa70, aa91 のアミノ酸置換や ISDR 変異は治療効果やウイルス動態に関連していた。また、Core の変異は治療中も HCV RNA が陰性化しない無効に寄与する独立因子であった。

【結語】リバビリン併用インターフェロン- α -2b 療法では、インターフェロンは 600 万単位の通常量が妥当である。ウイルス変異は治療効果に関与しており、治療方針を決める選択肢のひとつである。

24. The combination of low cytoplasmic and high nuclear expression of p27 predicts a better prognosis in high – grade astrocytoma (悪性星状細胞腫における p27 の細胞内局在の検討)

日高 敏和
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(脳神経外科学)

p27 はサイクリン-CDK 複合体に作用し、細胞周期の制御因子として重要な働きをしている。本研究は High-grade astrocytoma における p27 の細胞内局在と転帰の関係を明らかにすることを目的とした。対象は 1991 年 1 月から 2003 年 12 月の間に、広島大学病院にて初回手術を行い、後療法を行った、20 歳以上の大脳半球に発生した悪性神経膠腫 49 例 (退形成星状細胞腫 17 例, 膠芽腫 32 例)。方法は p27 の免疫染色を行い、核内と細胞質内それぞれの陽性率を算出し、p27 の細胞内局在と転帰の関係を統計学的に検討した。陽性率の平均値を参考にした cut off 値で分類し統計学的解析を行ったところ、核内高発現かつ細胞質内低発現群が有意に転帰良好であった。p27 は核内の発現のみならず、細胞質内の発現にも着目すべきであり、今後、p27 の細胞内局在をターゲットとした治療の開発が期待される。