

第527回 広島大学医学集談会：発表なし

第38回 広島大学大学院医歯薬学総合研究科発表会（医学）

（平成23年2月3日）

1. Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography

（大動脈弁石灰化と僧帽弁輪石灰化の合併は、冠動脈プラークの拡がりおよび脆弱性因子と関連がある -64 列型コンピュータ断層撮影による検討 -）

宇都宮 裕人

展開医科学専攻病態情報医科学講座
（循環器内科学）

心臓弁石灰化は、その機序として粥状動脈硬化が関与する。一方で、急性冠症候群は脆弱な冠動脈プラークの破綻とそれに引き続く血栓性閉塞が主因で、その多くが破綻前には高度狭窄ではない。近年、多列コンピュータ断層撮影（MDCT）により冠動脈プラークの評価が可能となってきた。

322 症例でMDCTを施行し、冠動脈プラークの有無・分布・性状を評価した。プラーク毎に病変部断面を描出し、プラーク内の関心領域（ 1mm^2 ）から最小CT値 $<39\text{HU}$ の場合に低CT値と定義した。さらに、病変部および近位正常部の血管断面積を計測し両者の比 >1.05 を陽性リモデリングと定義した。低CT値、血管陽性リモデリング、点状石灰化の3項目を満たすプラークを脆弱性プラークとした。結果、大動脈弁石灰化と僧帽弁輪石灰化の合併は、他の冠危険因子で補正後も有意に冠動脈プラークの存在・セグメント数と関連した。さらに、両者の合併は脆弱性プラークとも強い関連を認めた。複数箇所における心臓弁石灰化の存在は、より進行した冠動脈硬化を示すマーカーであると結論付けた。

2. Classification of corkscrew collaterals in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) -Relationship between corkscrew type and prevalence of ischemic ulcers -
（閉塞性血栓血管炎（バージャー病）におけるらせ

ん状側副血行路の分類 -らせん状側副血行路の型と潰瘍の関連 -）

藤井 雄一

展開医科学専攻病態情報医科学講座
（循環器内科）

バージャー病患者では様々ならせん状側副血行路が認められるが臨床的な重要性は明らかでない。血管造影所見に基づき分類し、重症度との関連を評価した。28人のバージャー病患者55肢のらせん状側副血行路を以下の4つに分類した：type I 血管径 $>2\text{mm}$, large helical sign；type II 血管径 $>1.5\text{mm}$, $\leq 2\text{mm}$, medium helical sign；type III 血管径 $\geq 1\text{mm}$, $\leq 1.5\text{mm}$, small helical sign；type IV 血管径 $<1\text{mm}$, tiny helical sign。単変量解析では膝上部、膝下部のどちらについてもtype III, type IVを認める肢において潰瘍の危険率は高かった。多変量解析の結果、膝下部のtype III, type IVの存在が潰瘍の有無に関与する独立した因子であった。バージャー病患者において、らせん状側副血行路を評価することは、潰瘍発症の予測因子となる可能性が示唆された。

3. Blood pressure variability and prognosis in acute ischemic stroke with vascular compression on the rostral ventrolateral medulla (RVLM)

（延髄吻側腹外側核への血管の圧迫による急性期脳梗塞における血圧変動と転帰についての検討）

青木 志郎

創生医科学専攻病態探究医科学講座
（脳神経内科学）

【目的】延髄吻側腹外側核（RVLM）への血管による圧迫の有無が、脳梗塞急性期に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

【方法】発症24時間以内に当院に入院した脳梗塞連続例を対象とした。神経学的重症度は入院時と入院14日目のNIHSSおよび退院時のm-RSにて評価した。

血圧測定は、入院時より72時間後まで6時間ごとに施行した。血圧値の変動を評価するために successive variation (SV) を計算した。RVLMへの血管圧迫の有無の評価はMRIの3D-time of flight法で撮像した画像を用いた。

【結果】56例について検討を行った。RVLMへの血管圧迫は15例(26.8%)に認めた。入院より72時間の収縮期血圧のSV値は圧迫群で有意に高かった($p < 0.0001$)。発症14日目において入院時よりNIHSSが4点以上改善またはNIHSS=0の症例の割合は、圧迫群で有意に少なかった(odds ratio, 0.21 (95% CI=0.06-0.78); $P=0.01$)。圧迫群において、SV値が大きい症例ほど退院時の機能的予後が不良な傾向があった($P=0.10$)。

【結論】RVLMへの血管の圧迫が急性期脳梗塞に悪影響を与えることが示唆された。

4. Positional relationship between recurrent intracerebral hemorrhage/ lacunar infarction and previously detected microbleeds

(微小出血とその後発症した脳出血/ラクナ梗塞の位置関係)

末田 芳雅

創生医科学専攻病態探究医科学講座
(脳神経内科学)

【背景】過去にMRI T2*強調画像で検出された微小出血(Microbleeds:MBs)とその後発症した、脳出血/ラクナ梗塞の位置関係は明らかではない。

【方法】対象は2003年6月1日より2008年6月30日の間に、脳出血/ラクナ梗塞にて当施設に入院した連続症例のうち、脳卒中既往があり、その際の1.5T MRI T2*強調画像にてMBsを認めた55例(脳出血34例、ラクナ梗塞21例)。脳出血/ラクナ梗塞の発症部位と過去のMBsとの一致率を検討し、さらに脳出血34例を深部(視床、被殻、脳幹、小脳)出血24例と皮質下出血10例に分け検討した。

【結果】脳出血34例中21例(61.8%)、ラクナ梗塞21例中1例(4.8%)が過去のMBsと一致し、脳出血群で有意に一致率が高く($p < 0.05$)、また、深部出血24例中19例(79.2%)、皮質下出血10例中2例(20%)が過去のMBsと一致し、深部出血群で有意に一致率が高かった($p < 0.05$)。

【結論】脳出血、特に深部出血は過去のMBsの部位に一致して発症する可能性が示唆された。

5. Modulation of default-mode network activity by acute tryptophan depletion is associated with mood change: A resting state functional magnetic resonance imaging study

(急性トリプトファン欠乏によるデフォルトモードネットワークの変化が気分と関連する：安静時機能的核磁気共鳴画像法を用いた研究)

国里 愛彦

創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(精神神経医科学)

本研究では、resting state fMRI (R-fMRI) における default-mode network (DMN) に及ぼすセロトニン欠乏の影響とセロトニン欠乏によるDMNの変化がどのように気分変化と関連するのかを検討した。実験参加に同意した成人男性21名を対象に、トリプトファン欠乏操作を行った上でR-fMRIを撮像し、気分の評価を実施した。その結果、シャム条件に比べてトリプトファン欠乏条件において、中前頭眼窩野と楔前部の安静時脳活動が低下し、上頭頂小葉、中心傍回、中心前回の活動は亢進した。また、中前頭眼窩野と抑うつ気分との間に負の相関、上頭頂小葉と怒りとの間に正の相関、中心傍回と活力との間に負の相関が認められた。本研究により、トリプトファン欠乏がDMNに及ぼす影響が初めて明らかとなり、DMNに対するセロトニンの作用が、気分の神経基盤として重要であることが示唆された。

6. The dynactin complex maintains the integrity of metaphasic centrosomes to ensure transition to anaphase

(ダイナクチン複合体は分裂中期中心体の機能を維持することにより、分裂後期への円滑な移行を可能にする)

尾崎 佑子

創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座
(がん分子病態)

ダイナクチンはダイニンと結合して様々な細胞機能に関与することが知られている。ダイナクチン構成蛋白質のうちp150^{Glued}、Dynamitin、p24はprojecting armを形成し、本複合体の中でも特に重要な働きを担っている。本研究ではp24に焦点を当て、ダイナクチン複合体が細胞分裂の進行を促進するメカニズムを

検討した。その結果、p24抑制により分裂中期が遅延し、独特の8の字型染色体配列をもつ細胞が出現した。これら8の字細胞の中心体ではg-TuRCの構成要素であるg-tubulinやCG-NAPのシグナルが著減しており、中期中心体の機能低下により8の字細胞は出現すると考えられた。また、p24とp150^{Glued}の局在は完全には一致していなかった。以上の結果からp24は複合体としてだけでなく、単独で中期中心体に残存してその機能維持に関与し、後期への円滑な移行を推進すると考えられた。

7. Anti-stromal therapy by imatinib inhibits growth and metastasis of gastric carcinoma in an orthotopic nude mouse model
(ヌードマウス同所移植モデルを用いた胃癌間質を標的とする治療法の検討)

炭田 知宜
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)

胃癌間質細胞では血小板由来成長因子受容体(PDGFR)を過剰発現している。本研究では、PDGFRリン酸化阻害剤であるイマチニブを胃癌同所移植モデルに投与し、その有用性を検討した。ヒト胃癌細胞株TMK-1細胞をマウスの胃壁に移植し、コントロール群、低用量イマチニブ単独群(50 mg/kg/day)、高用量イマチニブ単独群(200 mg/kg/day)、イリノテカン単独群(5 mg/kg/week)、イリノテカン + 低用量イマチニブ併用群、イリノテカン + 高用量イマチニブ併用群の6群で治療実験を行った。イマチニブ単独群では治療効果は認めなかったが、併用群にて増殖・転移抑制効果は増強され、病理組織学検討ではイマチニブ治療群あるいは薬剤併用群では腫瘍内間質の減少を認めた。以上より、PDGFRリン酸化阻害剤は胃癌組織の間質反応を抑制することで抗癌剤の作用を増強し、腫瘍増殖や転移を抑制しうる可能性が示された。

8. Two unrelated patients with *MRE11A* mutations and Nijmegen breakage syndrome-like severe microcephaly
(*MRE11A* 遺伝子変異を持ちながら、ナイミーヘン症候群に類似した重度小頭症を示した非血縁患者2例の分子病理学的解説)

松本 祥幸
創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座
(放射線ゲノム疾患)

*MRE11A*とRAD50, NBS1はタンパク質複合体を形成して、DNA損傷修復で中心的な役割を担っている。NBS1が欠損すると小頭症を特徴とするナイミーヘン症候群を発症し、*MRE11*が欠損すると小頭症の代わりに運動失調を特徴とする毛細血管拡張性失調症様疾患(AT-like disorder:ATLD)を発症する。本研究では、*MRE11A* 遺伝子変異を持ちながら小頭症を示した非血縁患者2例について、小頭症発症の分子病理の解明を試みた。

患者細胞はいずれも、ごくわずかだが正常*MRE11*タンパク質を発現しており、そのためにATM依存症アポトーシスがATLD患者細胞に比べて亢進していることが明らかとなった。その結果、本患者は神経発生過程でDNA損傷を受けた細胞がATM依存性アポトーシスによって排除されてしまい、神経前駆細胞数の減少を来して小頭症を発症したと考えられた。

9. Extracellular ATP differentially modulates Toll-like receptor 4-mediated cell survival and death of microglia
(細胞外ATPはToll-like receptor 4を介したミクログリアの生存および細胞死を異なる機序で調節する)

原田 佳奈
創生医科学専攻病態探究医科学講座
(神経薬理学)

ミクログリアは脳内炎症を引き起こす一方、神経保護にも深く関わることから、その生存制御機構の解明は重要である。本研究では、Toll-like receptor 4 (TLR 4)の活性化の程度に依存して、ミクログリアの生存が異なる方向に調節されることを見出した。即ち、低濃度のリポポリサッカライド(LPS, TLR4リガンド)で穏やかな活性化を受けたミクログリアは、生存促進により細胞数が維持されたが、高濃度LPSで過剰な活性化を受けた高炎症性ミクログリアは、細胞死誘導により細胞数が減少した。さらに、細胞外ATPは穏やかに活性化したミクログリアの生存と過剰活性化したミクログリアの細胞死を促進し、これらのATPの作用には各々P2X₇受容体とアデノシンへの代謝が関わることが示唆された。従って、細胞外ATPはミクログ

グリアの活性化に応じた生存調節を介して脳内炎症をより保護的な方向へと制御する可能性が示された。

(食道表在癌における内視鏡的粘膜吸引切除術と比べた内視鏡的粘膜下層剥離術の有用性)

10. Fucoidan suppresses IgE production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis

(フコイダンは、健康人およびアトピー性皮膚炎患者由来のヒト末梢血単核球における IgE 産生を抑制する)

岩本 和真
創生医科学専攻探索医科学講座
(皮膚科学)

【目的】フコイダンは、モズクなど褐藻類に含まれている硫酸化多糖体の一種で、我々はこれまでに、マウスの *in vitro* および *in vivo* モデルでフコイダンの IgE 抑制効果を報告してきた。今回、健康人および血清 IgE 値が高値を示すアトピー性皮膚炎 (AD) 患者由来のヒト末梢血単核球 (PBMC) におけるフコイダンの IgE 抑制効果について検討した。

【方法】ヒト PBMC を IL-4 および抗 CD 40 抗体により IgE 産生を誘導させ、フコイダンの IgE 産生および IgE 産生機序に与える効果を ELISA 法、ELISpot 法、real-time RT-PCR 法を用いて検討した。

【結果】フコイダンは、健康人および AD 患者の両群において、細胞増殖を阻害することなく IgE 産生および IgE 産生 B 細胞数を抑制した。また、B 細胞中の mature IgE 遺伝子およびその前駆体である Ce germline transcript の発現をともに抑制した。

【考察】フコイダンは、ヒト PBMC において、クラススイッチを阻害し IgE 産生を抑制することが示された。また、AD 発症後においても IgE 産生を抑制することが示唆された。

11. The background mucosa and endoscopic treatment of esophageal squamous cell carcinomas

(食道扁平上皮癌の背景粘膜と内視鏡治療)

1) Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions after endoscopic mucosal resection

(食道表在扁平上皮癌患者における同時性・異時性多発癌とみだら食道との関係)

2) Advantages of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic oblique aspiration mucosectomy for superficial esophageal tumors

ト部 祐司
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)

(検討 1)

ESCC 患者における同時性・異時性多発癌とみだら食道との関係について検討した。

【対象と方法】内視鏡治療を施行した ESCC 患者 140 名を対象とし、これらの患者のみだら食道の合併率について検討した。

【結果】みだら食道の合併率は、多発群において単発群に比べ有意に高かった。

(検討 2)

ESCC 患者における EAM と ESD の有用性について比較した。

【対象と方法】内視鏡治療を施行した食道腫瘍 122 症例 162 病変を EAM 治療群、ESD 治療群に分け、腫瘍径別の一括切除率、局所遺残再発率等について検討を行った。

【結果】20 mm を超える腫瘍において、一括切除率は、ESD 群が EAM 群に比べて有意に高かった。15 mm 以下の群では両群に差は認めなかった。局所遺残再発率は ESD 群で有意に低かった。

【結語】みだら食道を認める場合は、食道多発癌を認める可能性が高く、注意深い経過観察が必要である。20 mm を超える ESCC に対しては、EAM よりも ESD の治療成績が良好である。

12. Calcium channel blocker and rho-associated kinase activity in patients with hypertension

(高血圧患者におけるカルシウム拮抗薬と Rho-associated kinase 活性)

端 孝樹
展開医科学専攻病態情報医科学講座
(循環器内科学)

【背景】Rho-associated kinases (ROCKs) の活性化は血管平滑筋の収縮に関与し、高血圧の維持進展に重要な役割を担っている。我々は Ca 拮抗薬アムロジンの ROCK 活性への影響について検討した。

【方法】ROCK 活性は、白血球中の myosin-binding subunit のリン酸化を Western blotting 法で測定した。

未治療高血圧患者および健常者の ROCK 活性を測定し、降圧剤の ROCK 活性への影響を評価するため降圧剤 (Ca拮抗剤, ARB, ACE阻害薬, β 遮断薬, 利尿剤) 治療中の高血圧患者の ROCK 活性を測定した。また、未治療高血圧患者をアムロジピン群とロサルタン群に分け投与前後における ROCK 活性を測定した。

【結果】未治療高血圧患者では健常者と比べ ROCK 活性が有意に上昇していた。各降圧剤治療群では、Ca拮抗剤が他の降圧剤と比較して有意に ROCK 活性を抑制した。また、未治療高血圧患者の治療介入ではアムロジピン群のみ投与後に ROCK 活性が有意に抑制されていた。

【結論】Ca拮抗剤アムロジピンは、ROCK 活性を抑制することが示唆された。

13. Lifetime risk of stroke and impact of hypertension: estimates from the Adult Health Study in Hiroshima and Nagasaki (脳卒中の生涯リスクと高血圧の影響：広島・長崎における成人健康調査の評価)

高橋 郁乃
創生医科学専攻病態探究医科学講座
(脳神経内科学)

【背景と目的】超高齢社会を迎えた本邦において脳卒中のリスク管理は重要である。最大の危険因子である高血圧は治療対象レベルが未だ明確とは言えない。脳卒中のリスク管理に至適な血圧レベルを明らかにする目的で本研究を行った。

【方法】55歳以前に脳卒中既往がない成人健康調査対象者7,487人にて、非脳卒中死亡を競合リスクとして考慮した脳卒中の生涯リスク (LTR) を算出し、55歳時の血圧レベルにて層別比較を行った。

【結果】脳卒中 LTR は男性で 20.5%、女性で 22.2%であった。55歳時に正常、前高血圧である群に比してステージ 1, 2 高血圧群の脳卒中 LTR は高くなった。

【考察】50年以上継続中の成人健康調査に基づく脳卒中 LTR は、欧米人・他施設からの日本人における既報とほぼ同等であった。さらに東洋人で初めて血圧レベルごとの脳卒中 LTR を算出し、中年期からの積極的な高血圧管理の重要性を示した。

14. Impact of intratumoral thymidylate synthase expression on prognosis after surgical resection for ampullary carcinoma

(十二指腸乳頭部癌切除例において、腫瘍内のチミジル酸合成酵素の発現は予後と関連がある)

加藤 楽
展開医科学専攻病態制御医科学講座
(外科学)

【目的】Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), Orotate Phosphoribosyltransferase (OPRT), Thymidylate Synthase (TS) は、核酸代謝に関与する酵素であるが、十二指腸乳頭部癌における報告は少ない。これら酵素の発現が予後因子となりうるか検討した。

【方法】十二指腸乳頭部癌切除例 52 例を対象に、免疫組織化学染色を行い、陽性細胞 50% を基準とし解析を行った。

【結果】DPD, OPRT, TS 高発現が、それぞれ 19 例 (36%), 30 例 (57%), 23 例 (44%) であった。生存と関連を認めた因子は、単変量解析では、性別、神経浸潤、リンパ性転移、pT, stage, OPRT 発現, TS 発現、多変量解析では、神経浸潤と TS 発現であった。

【結論】TS 発現は、十二指腸乳頭部癌切除後の有力な予後予測因子となる可能性が示唆された。

15. Bach1 gene ablation reduces steatohepatitis in mouse NCD diet model (Bach1 遺伝子欠損は NASH 動物モデルにおいて脂肪性肝炎を軽減する)

井上 基樹
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)

Bach1 は抗酸化作用を示す誘導酵素であるヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の転写抑制因子である。NASH の病因には酸化ストレスが関与しており、HO-1 の誘導によりその進展が抑制されることが期待される。今回 Bach1 遺伝子欠損 (KO) がメチオニン、コリン欠乏 (MCD) 食投与により作製する NASH 動物モデルの進展に与える影響を検討した。KO マウスは HO-1 活性を有意に増加し、肝障害や酸化ストレスマーカーの有意な低下を認めた。KO マウスは著明な脂肪性肝炎を呈する Wild type マウスと比較して著明に脂肪症が軽減した。MCD 食投与による脂質代謝を制御する PPAR α の減少や中性脂肪の肝外への分泌に関与する MTP の減少が、KO マウスでは有意に抑制

されておりそのメカニズムとして考えられた。これらのことからBach1欠損はHO-1誘導を介して細胞保護効果を示し治療標的となる可能性が示唆された。

16. The role of the basic Helix-Loop-Helix transcription factor *Dec1* in the regulatory T cells (塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックス (bHLH) 転写因子 *Dec1* の制御 T 細胞における役割)

郭 芸
創生医科学専攻探索医科学講座
(免疫学)

Naturally occurring regulatory T (Treg) cells play a central role in the maintenance of immune homeostasis and in restraining the development of spontaneous inflammatory responses. However, the underlying mechanisms of Treg homeostasis remain incompletely understood. Of particular note, the IL-2Ra (CD25) is crucial for the homeostasis of Treg cells and the prevention of lymphoproliferative autoimmune disease. In this paper, we report that the basic helix-loop-helix transcription factor *Dec1* is involved in the homeostasis of Treg cells and plays a role in their survival or expansion after adoptive transfer to lymphopenic recipients. Hence, it is crucial for the suppression of effector T cell-mediated inflammatory responses. Enforced expression of *Dec1* upregulates CD25 expression during thymocyte development and increases the number of Treg cells in the periphery. *Dec1* binds the transcription factor *Runx1* and colocalizes with *Runx1* in Treg cells. Specifically, we demonstrate that in Treg cells the *Dec1*/*Runx1* complex binds to regulatory elements present in the *Il-2 ra* locus. Collectively, these data show how *Dec1* mechanistically acts in Treg cells.

17. 4F2hc stabilizes GLUT1 protein and increases glucose transport activity (4F2hc は GLUT1 を安定化し、糖取り込みを増加させる)

大野 晴也
創生医科学専攻探索医科学講座
(医化学)

Yeast two-hybrid法を用いてGLUT1と相互作用を有する膜貫通型タンパク質をスクリーニングし、新たに4F2hcを同定した。4F2hcとGLUT1の細胞における結合、および細胞膜上での共局在を確認した。4F2hcを過剰発現するとGLUT1の発現量は増加し、糖取り込みも増加した。逆に4F2hcを特異的にノックダウンすると、GLUT1の発現量は減少し、糖取り込みも減少した。GLUT1のmRNA発現量には変化を認めず、4F2hcを過剰発現するとシクロヘキシミド添加後に見られるGLUT1の分解が抑制される傾向にあった。4F2hcのノックダウンに伴いGLUT1の発現量は減少するが、クロロキンの添加によりGLUT1の発現量の減少が抑制された。4F2hcはGLUT1とヘテロ2量体を形成しその安定性を増強することで発現量を調整し、糖取り込みを正に制御していると考えられた。

18. Nuclear IKK β is an adaptor protein for I κ B α ubiquitination and degradation in UV-induced NF- κ B activation (紫外線応答による核内IKK β のアダプター機能を介したNF- κ B活性化機構)

土谷 佳弘
創生医科学専攻探索医科学講座
(医化学)

腫瘍壊死因子(TNF α)などの炎症性サイトカインはI κ B α キナーゼ(IKK β)を介してNF- κ B阻害タンパク質I κ B α をリン酸化する。リン酸化されたI κ B α は、ユビキチンリガーゼ β -TrCPによりユビキチン化・分解されてNF- κ Bの活性化が誘導される。一方、紫外線(UV)照射や活性酸素などのストレスに応答してNF- κ Bの活性化が誘導されることも知られていたが、分子機構は未解明であった。本研究では、UV照射に応答して駆動される新規のNF- κ B活性化経路として、リン酸化を介さずにI κ B α が分解される機構を見いだした。この経路におけるIKK β はキナーゼとして機能するのではなく、 β -TrCPとI κ B α との会合を介するアダプタータンパク質として機能していた。さらに、紫外線照射により活性化されたNF- κ BはBcl-xLなどの抗アポトーシス遺伝子の発現を抑制して細胞死を促進することも判明した。