

## 第532回 広島大学医学集談会

### 第43回 広島大学大学院医歯薬学総合研究科発表会（医学）

（平成24年2月2日）

#### 1. Electroconvulsive seizure, but not imipramine, rapidly up-regulates pro-BDNF and t-PA, leading to mature BDNF production, in the rat hippocampus

（電気痙攣発作刺激は、イミプラミンとは異なり、ラット海馬内での pro-BDNF 及び t-PA の発現を急速に亢進させ、成熟体 BDNF の産生を導く）

瀬川 昌弘

創生医科学専攻先進医療開発科学講座  
（精神神経医科学）

薬物抵抗性うつ病に対して電気痙攣療法（ECT）が推奨されており、抗うつ薬に比べて優れた効果を持っているが、その作用機序については未解明である。うつ病治療過程に重要であると考えられている脳由来神経栄養因子（BDNF）はニューロンの分化、生存に関与するほか、シナプス結合の可塑的調節などに関与しており、これらがうつ症状を改善させると考えられている。BDNFは前駆体（pro-BDNF）からプロセッシングを受けて成熟体（mBDNF）となるが、前駆体はアポトーシスを促進することが分かっている。我々は電気痙攣発作刺激（ECS）によってラット海馬でのBDNFの転写が著しく亢進することを報告しているが、mBDNF、pro-BDNFへの影響は検討していない。本研究ではBDNFとそのプロセッシング蛋白（PC1/furin/t-PA）に注目し、抗うつ薬との比較検討によりその特異なメカニズムを明らかにした。

#### 2. Asymmetric alternation of the hemodynamic response at the prefrontal cortex in patients with schizophrenia during electroconvulsive therapy: A near-infrared spectroscopy study

（統合失調症患者における電気けいれん療法中の前頭葉血流の非対称性変化について～近赤外線スペクトロスコピーを用いた研究～）

藤田 康孝

創生医科学専攻先進医療開発科学講座  
（精神神経医科学）

【背景】電気けいれん療法（ECT）は有効な治療であるが、その作用機序は未解明である。

【目的】統合失調症および気分障害におけるECT施行中の両側前頭葉血流変化を明らかにする。

【方法】11名の統合失調症と10名のお気分障害を対象として、ECT施行中の両側前頭葉の血流変化を近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）を使用し、通電2分前から通電5分後までの計7分間を測定した。

【結果】両疾患において両側前頭葉血流は電気刺激に伴い一過性に低下し、発作期および発作後期において上昇する変化を認め、約20%上昇した。統合失調症においてのみ左優位の左右非対称性の変化を認めたが、気分障害では認めなかった。統合失調症で認めた左右差は初回治療及び最終治療においても認め、左右差の程度は罹病期間と逆相関を示した。

【結語】統合失調症においてのみECT施行中に左優位な非対称性な血流上昇を認め、その左右差は病態と関連する可能性が示唆された。

#### 3. Neural and personality correlates of individual differences related to the effects of acute tryptophan depletion on future reward evaluation （急性トリプトファン枯渇によって及ぼされる将来的な報酬評価への影響と、神経学的基盤や性格傾向の個体差との関連）

出本 吉彦

創生医科学専攻先進医療開発科学講座  
（精神神経医科学）

セロトニンの脳内濃度が低下することにより、遅延を伴う報酬が、より大きく割引かれて評価されるとの研究報告が蓄積されつつあるが、依然として一貫した見解は得られておらず、これには個体差の影響が関与していると考えられる。そこで、今回、健常者を対象に、セロトニンの前駆物質であるトリ

プトファンの血中濃度を人為的に枯渇させた際に、遅延を伴う報酬に対する割引が大きくなる群と、ならない群とで、遅延報酬予測課題を遂行中にfMRIで測定された脳活動の違いや、性格傾向の詳細について、比較検討した。その結果、両群では、情動や報酬評価に深く関与する島皮質の活動が、セロトニン枯渇時に異なる調節を受けることが示唆された。一方、性格傾向として、NEO-FFIでの神経症傾向のスコアが高値、TCIでの自己志向性のスコアが低値である個体は、セロトニン枯渇時に、将来的な報酬評価を低く見積もる脆弱性がある可能性が示唆された。

#### 4. Cancer-associated ischemic stroke is associated with elevated D-dimer and fibrin degradation product levels in acute ischemic stroke with advanced cancer

(悪性腫瘍に関連した脳梗塞は悪性腫瘍の進行度、D-dimer と fibrin degradation product 高値と関連する)

河野 智之  
創生医科学専攻病態探究医科学講座  
(脳神経内科学)

【目的】 担癌脳梗塞症例のうち、悪性腫瘍が原因と考えられる脳梗塞の特徴を明らかにする。

【方法】 2006年1月～2010年10月の期間中に急性期脳梗塞で当施設にて入院加療した211例を対象とした。内訳は悪性腫瘍の既往を有する、または脳梗塞加療中に新たに悪性腫瘍と診断し得た57例、および非担癌脳梗塞154例。TOAST分類で分類不能の脳梗塞のうち精査しても悪性腫瘍以外に脳梗塞の原因を指摘し得なかった症例を悪性腫瘍の関連性が高い脳梗塞と定義した。

【結果】 悪性腫瘍の関連性が高い脳梗塞は担癌脳梗塞患者の26%に認められた。悪性腫瘍の関連性が高い脳梗塞とその他で多変量解析を行ったところ、進行癌(stage IV)とD-dimerおよびFDP高値が悪性腫瘍の関連性が高い脳梗塞の独立した危険因子であった。

【結論】 D-dimer値とFDP値は各因子調整後も悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞において有意に高値を示した。

#### 5. Combined analysis of dihydropyrimidine dehydrogenase and human equilibrative nucleoside transporter 1 expression predicts survival of pancreatic carcinoma patients treated

with adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection

(膵癌におけるhENT1およびDPDの腫瘍内発現を複合評価することにより、ジェムシタビン+S-1による術後補助化学療法を受けた患者の予後を予測することができる)

近藤 成  
展開医科学専攻病態制御医科学講座  
(外科学)

Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) および Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1 (hENT1) の膵癌における発現を解析し、膵癌に対するGEM+S-1併用術後補助療法における効果・予後としての有用性について検討した。膵癌手術後補助化学療法として、GEM+S-1療法を受けた86名の膵癌患者を対象とし、DPDおよびhENT1の発現を免疫組織学的に解析し、予後との関連について検討した。DPDおよびhENT1いずれも発現頻度と臨床病理学的因子の間に有意な相関関係は認めなかった。多変量解析の結果、DPD発現およびhENT1発現はDFS・OSともに独立した因子であった。浸潤性膵管癌における腫瘍内DPDおよびhENT1発現は、GEM+S-1による術後補助療法において有力な効果・予後予測因子になりうると思われた。

#### 6. Prognostic significance of telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase expression in ampullary carcinoma

(テロメラーゼ活性とTERT発現は十二指腸乳頭部癌の予後予測指標となる)

坂部龍太郎  
展開医科学専攻病態制御医科学講座  
(外科学)

テロメラーゼおよびそのサブユニットである逆転写酵素(TERT)は腫瘍悪性度や予後予測のバイオマーカーとして報告されている。十二指腸乳頭部癌においてテロメラーゼ活性およびTERT発現が臨床病理組織学的因子や予後と関連があるかを検討した。十二指腸乳頭部癌46例を対象とし、テロメラーゼ活性は凍結標本を用いてTRAP法にて、TERT発現はパラフィン包埋標本を用いて免疫組織染色法にて検出した。テロメラーゼ活性は91.3%、TERT発現は76.1%に検出され、両者には相関が認められた。中

低分化型では高分化型と比較してTERT発現が多く認められた。テロメラーゼ高活性群は低活性群と比較して有意に予後不良であった ( $P=0.031$ )。またTERT強陽性群は陰性群と比較して有意に予後不良であった ( $P=0.013$ )。テロメラーゼ活性およびTERT発現は十二指腸乳頭部癌の予後予測指標となりうることが示唆された。

#### 7. Relationship between 3-O-methyldopa and the clinical effects of entacapone in advanced Parkinson's Disease (進行期パーキンソン病における3-O-メチルドーパとエンタカポンの臨床効果の関係)

石原 愛子  
創生医科学専攻病態探究医科学講座  
(脳神経内科学)

**【目的】** 血清3-OMD濃度に影響する因子及び、血清3-OMD濃度とエンタカポンの臨床効果との関連を明らかにする。

**【方法】** 対象はウエアリングオフを呈するパーキンソン病患者21人。

レボドパ100 mg単独およびエンタカポン100 mg併用時のレボドパ最高血中濃度( $C_{max}$ )を算出した。その後エンタカポンをレボドパに8週間併用し、血清3-OMD濃度、on時間を観察した。

**【結果】** 血清3-OMD濃度は治療期間、レボドパ単独投与時レボドパ $C_{max}$ と相関した。エンタカポン投与8週後に血清3-OMD濃度は34%減少し、on時間/覚醒時間は28%増加した。8週後のon時間/覚醒時間は、COMT活性の指標として定義したCOMT-index (エンタカポン投与前3-OMD/レボドパ単独投与時レボドパ $C_{max}$ )と相関した。

**【結論】** COMT-indexはエンタカポンの臨床効果を予測できる可能性がある。

#### 8. Associations between small dense LDL, HDL subfractions (HDL2, HDL3) and risk of atherosclerosis in Japanese-Americans (日系米人におけるsmall dense LDL, HDL亜分画(HDL2, HDL3)と動脈硬化リスクとの関連)

前田 修作  
展開医科学専攻病態制御医科学講座  
(分子内科学)

**【目的】** sdLDL, HDL亜分画と動脈硬化との関連を検討した。

**【対象】** 脂質治療薬内服中の者を除き、75g OGTT, 頸動脈エコーを施行したロサンゼルス在住日系米人481名(男性183名, 女性298名, 平均年齢61.7 ± 13.7才)。

**【方法】** 対象者をDM群, IGT群, NGT群の3群に分類して, 各群のLDL-C, sdLDL-C, HDL-C, HDL2-C, HDL3-Cを比較した。また, これらのLDL分画, HDL分画と耐糖能及び動脈硬化に関する因子としてBMI, 血糖値, HOMA-IR, 高感度CRP, 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)との関連を比較検討した。

**【結論】** sdLDL-Cは耐糖能やインスリン抵抗性と密接に関係し, LDL-Cと比較して動脈硬化に関してより強い危険因子であることが示唆され, HDLにおいてはHDL2-Cが低下している状態が動脈硬化を起こしやすい状態であると考えられた。

#### 9. The water-soluble extract from cultured medium of Ganoderma Lucidum (Reishi) Mycelia (designated as MAK) ameliorates murine colitis induced by trinitrobenzene sulphonic acid (霊芝菌糸体培養基熱水抽出物(MAK)はマウスTNBS腸炎を改善する)

鼻岡 理恵  
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)

**【緒言】** GM-CSFは抑制性マクロファージを誘導し, 炎症を制御するとの報告がある。また霊芝は, マウス脾細胞からGM-CSF産生を誘導するとの報告がある。

**【目的】** マウスにおいてMAKのGM-CSF産生効果および腸炎予防効果を検討する。

**【方法】** C57BL/6マウスから腹腔内マクロファージを採取しMAK添加後の培養上清中GM-CSF濃度を測定した。MAK混合餌(1.25%, 2.5%, 5%)2週間継続摂取後に腸炎を誘導し, 各群の腸炎の程度を比較した。さらに, 抗GM-CSF抗体の前投与を行い, 腸炎に対するMAKの予防効果に与える影響を検討した。

**【結果】** MAKはマウス腹腔内マクロファージからのGM-CSF産生を濃度依存性に誘導した。マウス腸炎は, MAK混合飼料摂取により抑制された。腸炎に

より誘導される大腸組織からのインターフェロン- $\gamma$ 産生はMAK摂取により抑制された。また腸炎により低下する大腸組織からのGM-CSF産生はMAK投与群で回復した。さらにMAKによる腸炎抑制効果は、GM-CSF中和抗体の前投与により消失した。

【結論】腸管粘膜局所GM-CSF誘導は腸炎治療の新たなstrategyとなりうることが示された。

## 10. Computer-aided system for magnified colonoscopic images

(大腸拡大内視鏡に対するコンピュータ支援診断システム)

### 1) Quantitative analysis and development of a computer-aided system for identification of regular pit patterns of colorectal lesions

(大腸病変のregular pit pattern分類に対する定量的解析とコンピュータ支援診断システムの開発)

### 2) Computer-aided system for predicting the histology of colorectal tumors by using narrow-band imaging magnifying colonoscopy (with video)

(NBI拡大内視鏡による腫瘍・非腫瘍の鑑別に対するコンピュータ支援診断システム)

竹村 嘉人

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】大腸病変のregular pit pattern分類に対する定量的解析およびregular pit pattern分類とNBI拡大観察分類に対するコンピュータ支援診断システム (computer-aided diagnosis : CAD) の開発を行った。

【検討1】pit自動抽出ソフトにより得られたpitの定量的解析にて6項目の特徴量でpit pattern型間での有意差を認めた。有意差を示した特徴量を用いて判別分析を行うCADを開発した結果、内視鏡専門医と同等の正診率を得た。

【検討2】dense SIFT特徴量を用いてNBI拡大内視鏡画像の腫瘍・非腫瘍の鑑別を行うCADの開発を行った。分類結果を病理組織結果及び内視鏡医による診断結果と比較検討した結果、内視鏡専門医と同等の診断能が得られた。

【結論】本研究で開発したCADを発展させることによりスクリーニング検査での臨床応用が示唆された。

## 11. Gastric cancer development without *Helicobacter pylori* infection in Japan

(本邦における *Helicobacter pylori* 陰性症例からの胃癌発生)

### 1) Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese

(日本人の胃癌においてヘリコバクター・ピロリ陰性胃癌の有病率は低い)

### 2) Gastric cancer developing after *Helicobacter pylori* eradication therapy : a new form of gastric neoplasia

(ヘリコバクター・ピロリ除菌後発見胃癌の特徴)

松尾 泰治

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】*H. pylori*感染は胃癌発生に強く関与している。一方、*H. pylori*未感染者に胃癌が発生することは稀とされるが、その詳細な報告はない。また、除菌療法の普及に伴い、実地診療の中で除菌後に胃癌を診断する機会が増えてくると予想され、除菌後発見胃癌の特徴について通常胃癌と比較検討した。

【検討1】全胃癌症例からの陰性胃癌は0.66%と低頻度であり、陽性胃癌と比べ性差がなく、より若年で発症し、未分化型が多く、表面陥凹型が多かった。

【検討2】除菌後発見胃癌は通常の陽性胃癌と同様の起因性慢性炎症を基盤に発生するも、除菌療法により肉眼型やMUC2, Wnt5aなどの発現が変化することが示された。

【結論】*H. pylori*陰性胃癌は極めて低頻度であり、通常胃癌と異なる臨床像を呈す。*H. pylori*除菌による背景粘膜の炎症制御により、*H. pylori*除菌後発見胃癌は二次的に形態や分子生物学的性質が変化する。

## 12. Assessment of trypsinogen-2 levels as an early diagnostic for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis

(トリプシノーゲン2測定を用いたERCP後膵炎早期診断の検討)

小林 賢惣

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】ERCP後膵炎は時に死に至る疾患であり、

予後を改善するには早期からの治療が必須である。血清トリプシノーゲン2 (TRY2) を用いて、より早期のERCP後膵炎の診断について検討した。

【方法】ERCP検査前と検査後の経時的なTRY2の測定を行い、従来よりERCP後膵炎の診断に汎用されている膵型アミラーゼ (p-AMY) の経時変化と比較した。検討1は68症例で検査前と検査後2・4・18時間後に、検討2は23症例で検査前と検査後1・2・3・4・6・18時間後の測定を行った。

【結果】検討1においてERCP後膵炎と診断されたのは8例でERCP後膵炎と診断されなかった群 (正常群) と比較し膵酵素値は高値が遷延した。正常群においてp-AMYは4時間で最高値を認めたのに対し、TRY2は2時間後で最高値を認めた。検討2では全例、ERCP後膵炎を認めなかった。TRY2は検査後1時間後に最高値を認めた。

【考察】TRY2はp-AMYと比較しより鋭敏なマーカーであり、TRY2の測定はより早期のERCP後膵炎の診断に有用である可能性が示唆された。

### 13. MicroRNA-146a expresses in interleukin-17 producing T cells in rheumatoid arthritis patients (関節リウマチのIL-17産生T細胞におけるMicroRNA-146aの発現)

新本 卓也  
展開医科学専攻病態制御医科学講座  
(整形外科)

Non-coding RNAであるmicroRNA (miRNA) は、様々な疾患にも重要な役割を担っている。近年IL-17を産生するT細胞の存在が明らかとなり、関節リウマチ (RA) にも関与している。本研究は、IL-17産生細胞の分化に関わるmiRNAを同定し、RA患者における発現を解析した。末梢血単核球 (PBMC) より、IL-17産生細胞を誘導し、マイクロアレイにより、IL-17産生細胞の分化に関わる可能性があるmiRNAを同定した。その中でも、MiR146aは変形性膝関節症 (OA) 患者と比べPBMC、滑膜において高い発現がみられ、miR146aのin situ hybridizationとIL-17の免疫染色では、両者が一致した。IL-17産生細胞におけるmiRNAの機能解析を行うことで、miRNAを標的とした新しいRAの治療法となる可能性があると考えられた。

### 14. Antitumor effects of telomerase inhibitor TMPyP4 in osteosarcoma cell lines (テロメラーゼ阻害剤 TMPyP4による骨肉腫細胞への抗腫瘍効果)

藤森 淳  
展開医科学専攻病態制御医科学講座  
(整形外科)

本研究ではテロメラーゼ阻害剤であるTMPyP4を用い、ヒト由来骨肉腫細胞に対する抗腫瘍効果ならびにテロメア長、テロメラーゼ活性への影響を検討した。

骨肉腫細胞 (テロメラーゼ活性を有するHOS, SaOS2, MG-63および活性のないU2OS) にテロメラーゼ阻害剤 (TMPyP4, 各50, 100 umol) を投与し、2日および4日後に細胞増殖能試験 (MTT assay) を行った (n=5)。テロメア長は、サザンハイブリダイゼーションを行い測定した (n=5)。テロメラーゼ活性をTelomeric Repeat Amplification Protocol (TRAP法) に準じて測定した (n=5)。

HOS, SaOS2ではテロメラーゼ活性の有意な低下を認めたが、MG-63では活性の低下は認められたが有意差は認めなかった。HOS, SaOS2, MG-63ではテロメア長の有意な短縮を認めたが、U2OSでは有意差を認めなかった。TMPyP4投与後HOS, SaOS2, U2OSでは有意な細胞増殖抑制効果を認めた。MG63では抑制傾向にあったが有意差を認めなかった。

今研究の結果によりテロメラーゼ阻害剤 (TMPyP4) が新たな治療の選択肢の一つとなる可能性があると考えられる。

### 15. Changes in microRNA expression in peripheral mononuclear cells according to the progression of osteoarthritis (変形性関節症の進行に伴い、末梢血単核球におけるmicroRNAの発現量は変化する)

奥原 淳史  
展開医科学専攻病態制御医科学講座  
(整形外科)

【はじめに】 Non-codingRNAであるmicroRNA (miRNA) は、変形性関節症 (OA) を含む様々な疾患に関与している。本研究の目的は、末梢血単核球 (PBMC) に発現するmiRNAを調べ、OA診断のマ

カーとしての有用性を検討することである。

【方法】OA群、健常群の末梢血よりPBMCを単離し、RNAを抽出し、miRNA-146a、-155、-181a、-223につきreal time PCRを行い、これらの発現量を比較検討した。

【結果】miRNA-146a、-155、-223においてOA群は健常群より有意に発現量が高く、miRNA-146a、-223は初期OAで発現量が高かった。miRNA-223は軟骨変性のマーカーであるケラタン硫酸血中濃度と正の相関を認めた。

【結論】免疫細胞に発現するmiRNAがOAの新たな鋭敏なマーカーとなる可能性が示唆された。

#### 16. Characteristic shape of the lateral femoral condyle in patients with osteochondritis dissecans accompanied by a discoid lateral meniscus (外側円板状半月に伴う離断性骨軟骨炎患者の大腿骨外側顆の特徴的形態について)

亀井 豪器  
展開医科学専攻病態制御医科学講座  
(整形外科学)

外側円板状半月 (discoid) は先天的な半月板形態異常であり、大腿骨外側顆の離断性骨軟骨炎 (OCD) の原因となりうる。半月板損傷、切除などが原因として報告されているが、骨形態との関連に着目した報告はなく、骨形態の関連について評価した。有症状の外側円板状半月にて手術施行した58患者63膝を対象とし、OCD症例は15例15膝であった。全例でローゼンバーク撮影を施行し、大腿骨外側顆の形態 (prominence ratio) を評価した。また外側関節裂隙、腓骨頭高位、外側脛骨顆間隆起傾斜角、脛骨外側顆 cupping を測定し、比較検討した。Prominence ratio はOCD症例で有意に大きく、その他の因子については有意差を認めなかった。OCD症例では、大腿骨外側顆が顆間に突出した形態を示しており discoid より大きなストレスを受けることがOCDの原因となっているのではないかと推測している。

#### 17. Rho inhibitor prevents ischemia-reperfusion injury in rat steatotic liver (Rho キナーゼ阻害剤はラット脂肪肝虚血再灌流障害を軽減する)

黒田 慎太郎

創生医科学専攻先進医療開発科学講座  
(外科学)

【目的】肝虚血再灌流障害の一因は肝小葉の微小循環障害であり、類洞血流を調節する肝星細胞との関連が示されているが、脂肪肝においては明確でない。

【方法】コリン欠乏食による脂肪肝モデル (SL群) とコントロール (NL群) を比較。また、両群より肝星細胞を分離し *in vitro* の実験に用いた。

【結果】肝星細胞のファロイジン染色では、SL群においてF-アクチンの重合が亢進していた。コラーゲンゲル・コントラクションアッセイでは、SL群において有意に収縮率が高かった ( $p < 0.01$ )。肝虚血再灌流後のラットの肝灌流圧の上昇はSL群において有意に高かった ( $p < 0.01$ )。それらの効果はエンドセリン1で亢進され、Rhoキナーゼ阻害剤 fasudil で抑制された。

【結論】脂肪肝における肝虚血再灌流障害の一因として、Rho/Rhoキナーゼ系を介した肝星細胞の活性化が関与していることが示唆された。

#### 18. Research on training for endoscopic surgery and assessment of endoscopic surgical skills (内視鏡外科手術トレーニングとその技術評価に関する研究)

徳永 真和  
創生医科学専攻先進医療開発科学講座  
(外科学)

本研究では初学者を対象としたより効率的なトレーニングカリキュラムの構築とその技術評価法の確立を目的とした。まずトレーニング経験のない被験者を対象とした初期の内視鏡外科手術トレーニングでは、空間認知能力よりも鉗子操作能力が上達しやすく、その上達により手技が早期に向上することが示された。そのため初期の内視鏡外科手術トレーニングではモニターを使用したトレーニングの前に、直視下で鉗子操作能力のトレーニングを行うべきである。また我々は内視鏡外科手術技術力の客観的評価法としてHUESADという独自の評価システムを開発し、Approaching timeという目標に対し正確に到達するまでの時間が実際に技術レベルの測定に重要であることを示し、Approaching timeがHUESADを用いた内視鏡外科手術技術力客観的技術評価法の1つの項目として有用であることを示した。このよ

うに初学者を対象としたより効率的なトレーニングカリキュラムとその新たな技術評価法を示すことができた。

## 19. Growth Hormone Receptor Expression in Brain Tumors

(脳腫瘍における成長ホルモンレセプターの発現)

迫口 哲彦

創生医科学専攻先進医療開発科学講座  
(脳神経外科学)

成長ホルモン (GH) が脳腫瘍においてどのような役割を果たしているかを、その受容体 (GHR) 発現の観点から検討した。

対象は2000-2006年に広島大学脳神経外科にて手術を受けた106例の下垂体腺腫 (非機能性: 30例, GH産生: 41例, PRL産生: 23例, ACTH産生: 12例) と、12例の頭蓋咽頭腫, 12例の胚細胞性腫瘍, 6例の髄芽腫, 6例の悪性神経膠腫。摘出標本のGHR発現を抗GHR抗体 (Mab263) にて免疫組織学的に検討した。GHR発現程度に応じて発現, 非発現の二群に分け, 下垂体腺腫では臨床的因子を二群間で比較検討した。

良性腫瘍の方が悪性腫瘍よりGHRが高発現であった。下垂体腺腫ではGHR発現群の方が腫瘍径が小さかった。

本研究ではGHが免疫組織学的な受容体発現という観点からは、脳腫瘍において必ずしもその生物学的活性に対し正の影響を及ぼしてはいないことを明らかとした。

## 20. Upregulation of Notch2 and Six1 is associated with progression of early-stage lung adenocarcinoma and a more aggressive phenotype at advanced stages

(転写因子 Notch2 と Six1 は早期肺腺癌の浸潤部で高発現し, 進行期肺腺癌に悪性形質を付与する)

見前 隆洋

創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座  
(腫瘍外科)

早期小型肺腺癌の浸潤成分と lepidic な非浸潤成分の遺伝子発現をレーザーマイクロディセクションとDNAマイクロアレイにより網羅的に比較し, 2つの転写因子 Notch2 と Six1 が浸潤成分で高発現している

ことを見出した。肺上皮細胞株に Notch2 を遺伝子導入すると, Six1 の発現が上昇するとともに, 上皮-間葉移行を促進する遺伝子 (Smad や Vimentin) の発現が上昇し, 細胞核の腫大が亢進した。浸潤成分とその周囲の lepidic 成分より成る進行期肺腺癌64症例における Notch2 と Six1 の発現を免疫組織化学により検討した。早期腺癌と同様に両分子が浸潤成分で陽性, lepidic 成分で陰性は23症例であり, 2成分とも陰性は19であった。臨床病理学的に2群を比較すると, 前者は後者より無再発生存率が小さく, リンパ管・胸膜侵襲が高度であった。以上より, Notch2 と Six1 肺腺癌の発生初期に発現上昇する転写因子であり, 両者が協調的に一群の遺伝子転写を活性化することにより進行期肺腺癌に悪性形質を付与すると考えられた。

## 21. Decreased SIRT1 expression and LKB1 phosphorylation occur with long-term high-fat diet feeding, in addition to AMPK phosphorylation impairment in the early phase

(高脂肪食負荷によって初期に AMPK リン酸化が抑制され, その後に SIRT1 の発現低下と LKB1 リン酸化の抑制が生じる)

郭 瑩

創生医科学専攻探索医科学講座  
(医化学)

肥満によるインスリン抵抗性・メタボリックシンドロームの発症は先進国で大きな問題となっており, その分子機構の解明は急務である。AMP-activated protein kinase (AMPK) や Sirtuin 1 (SIRT1) は, 細胞内のエネルギー状態を感知して代謝を調節する鍵分子であると考えられている。AMPK は, AMP が結合するとその構造が変化し, これにより露出したスレオニン残基が上流キナーゼ LKB1 によってリン酸化されると活性化する。一方, SIRT1 は, NAD<sup>+</sup> 依存性脱アセチル化酵素であり, 低エネルギー状態に应答してその発現量や活性が上昇することが知られている。生体内では, エネルギー状態の不足に应答してこれらの酵素が様々な基質をリン酸化/脱アセチル化し, これを介して肝臓では脂肪酸合成が阻害, 糖新生が抑制されることが知られている。しかし, AMPK 経路や SIRT1 経路の肥満に应答した変動は未だ十分明らかになっていない。そこで, 本研究では, 肥満がこれらの経路に及ぼす影響を検討した。

22. Geranylgeranylacetone, heat shock protein 90/AMP-activated protein kinase/endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide pathway, and endothelial function in humans

(ゲラニルゲラニルアセトンによる熱ショック蛋白90/AMP 蛋白活性化キナーゼ / 内皮型一酸化窒素生成酵素 / 一酸化窒素経路とヒトにおける血管内皮機能についての検討)

藤村 憲崇

展開医科学専攻病態情報医科学講座  
(循環器内科学)

心血管合併症を予防する上で血管内皮機能を維持することは非常に重要である。

そこで我々はゲラニルゲラニルアセトン (GGA) が内皮細胞においてheat shock protein 90 (Hsp90) 発現を増強させ、さらにヒトの血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に濃度の異なるGGAを付加しHsp90, eNOS, AMPKなどの発現とリン酸化を調べた。結果, GGAの刺激によりHUVECでのHsp90発現は増加し, eNOSとAMPKのリン酸化も誘導された。

次に健常者と健常喫煙者を対象に検討を行った。対象をGGA内服群とプラセボ内服群の2つに分け, 内服前後での末梢血単核球におけるHsp90の発現と血管内皮機能について調べた。結果, GGA内服により末梢血単核球のHsp90発現は増加したが, プラセボ群では変化がなかった。さらに血管内皮機能検査においてもGGA内服により血管内皮機能の改善を認めたがプラセボ群では変化はなかった。

以上の結果よりGGAはHsp90の発現を増加させ血管内皮機能を改善させる可能性が示唆された。

23. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation reduces long-term major amputation risk in patients with critical limb ischemia

(自家骨髄単核球細胞移植は, 重症虚血肢患者の下肢切断の長期リスクを改善する。)

井出 尚美

展開医科学専攻病態情報医科学講座  
(循環器内科学)

本研究の目的は自家骨髄単核球細胞 (BM-MNC)

移植術を受けた重症虚血肢を有する患者の長期予後を評価することである。本研究は重症虚血肢を有する患者97名 (PAD 51名, ビュルガー病 46名) を対象とした後ろ向き観察研究である。BM-MNMC移植をうけた51名 (PAD 25名, ビュルガー病 26名) と, BM-MNC移植を受けていない46名 (PAD 30名, ビュルガー病 16名) を対照群とした。

4年間の救肢率は, BM-MNC移植群ではPAD 48%, ビュルガー病 95%, 対照群ではPAD 0%, ビュルガー病 6%であり, BM-MNC群のビュルガー病は, 他の3群と比較して救肢率が有意に高かった。多変量解析ではBM-MNC移植は大切断術を回避するための独立した予後規定因子であり, 血液透析と糖尿病は大切断術に関与する独立した予後規定因子であった。また, PAD患者はビュルガー病患者と比較して生存率が有意に低下していた。4年間の生存率は, BM-MNC移植群ではPAD 76%, ビュルガー病100%であり, 対照群ではPAD 67%, ビュルガー病100%であった。

本研究よりBM-MNC移植術は, 重症虚血肢を有する患者にとって非常に安全でかつ有用な手術であることが分かった。

24. Deep echo attenuation without calcification increases the risk of periprocedural myonecrosis after elective percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease

(冠動脈疾患患者の待機的経皮的冠動脈インターベンションにおいて, 血管内超音波で観察される石灰化を伴わない減衰エコーの存在は心筋傷害発症の危険性を増加させる)

光波 直也

展開医科学専攻病態情報医科学講座  
(循環器内科学)

冠動脈疾患患者では経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) 後にしばしば心筋傷害 (Periprocedural myonecrosis, PM) が生じることがある。我々は, 待機的PCIを行った冠動脈疾患患者において患者背景・血管造影所見・IVUS所見を調べ, PCI後のPM発症の予測因子を検討した。対象はIVUSを用いてPCIを施行した46例で, PCI後24時間に採血を施行し, トロポニンTの上昇 (> 0.03 mg/dl) を認めた場合をPMありと定義し, PMの有無で2群に分類し比較検討を行った。PMは17例

(37%)で認められた。患者背景では、冠血管危険因子は2群間で有意差を認めなかった。IVUS所見では、PM群において陽性リモデリング(47% vs. 17%,  $p = 0.03$ )や石灰化を伴わないエコー輝度減衰(deep echo attenuation, DEA)所見(76% vs. 17%,  $p < 0.0001$ )の頻度が有意に高かった。ロジスティッ

ク回帰分析を行ったところ、DEAの存在がPCI後のPM発症を予測する独立した因子であった(オッズ比8.64, 95%信頼区間; 1.60-8.94,  $p = 0.003$ )。待機的なPCIを施行される安定狭心症の症例においてIVUSにより観察されるDEAの存在はPM発症の重要な予測因子であった。