

第534回 広島大学医学集談会

第45回 広島大学大学院医歯薬保健学研究科発表会（医学）

（平成24年8月2日）

1. Airway Scope® for Emergency Intubations; Usefulness of a New Video-laryngoscope （緊急気管挿管におけるビデオ喉頭鏡エアウェイスコープ®の有用性）

貞森 拓磨
展開医科学専攻（救急医学）

【目的】救急領域におけるエアウェイスコープ®（AWS）の有用性の検討をすること。

【方法】広島大学病院高度救命救急センターへ搬送され気管挿管を必要とした救急患者を対象とした。救急科スタッフまたは研修医がAWSを用いて気管挿管を実施し、気管挿管前後のバイタルの変化、合併症、気管挿管の成否、試行回数、所要時間について検討した。

【結果】救急患者38例中の37例でAWSによる気管挿管に成功した。気管挿管後に軽度のSpO₂の低下を認めたものの、バイタルに大きな変化は認めなかった。また、重篤な合併症にも遭遇しなかった。研修医においても2回までの試行での90%が気管挿管に成功していた。挿管までの所要時間には大きなばらつきを認めた。

【結論】AWSは緊急気管挿管の挿管補助器具としての有用性が示唆された。非熟練者によってもAWSは緊急気管挿管補助器具として使用できるが、その使用法は従来型喉頭鏡と異なっており、適切な教育が必要である。

2. Efficacy of everolimus, a novel mTOR inhibitor, against basal-like triple-negative breast cancer cells （basal-like トリプルネガティブ乳癌細胞株に対する新規 mTOR 阻害薬である everolimus の効果）

温泉川 真由
展開医科学専攻
（自然科学研究支援開発センター）

【背景】トリプルネガティブ乳がん（TNBC）は phosphatidylinositol 3'kinase (PI3K)/Akt/ mTOR カ

スケードが活性化されており、mTOR は治療におけるターゲット因子となりうる可能性がある。

【方法】TNBC 細胞株9株を用い、新規経口 mTOR 阻害薬であるエベロリムスの抗腫瘍効果を確認し、感受性を規定する因子の探索を行った。

【結果】9株中5株でエベロリムスの IC₅₀ は100 nM 以下、内、3株は IC₅₀ が1 nM 前後と良好な抗腫瘍効果を認めた。PI3K/Akt/mTOR カスケード（PTEN, Akt, mTOR, S6, 4EBP1 など）の蛋白発現とエベロリムスの感受性に関係は見出さなかった。basal marker（epidermal growth factor receptor (EGFR), cytokeratin (CK) 5/6), stem cell marker (E-cadherine, Snail, Twist) の蛋白発現量の確認を行ったところ、感受性株5株は basal-like TNBC と判断した。一方、抵抗性株は stem cell の特徴を持つことが示唆された。*in vivo* でも basal-like TNBC で高い抗腫瘍効果が確認された。

【考察】everolimus は TNBC、特に basal-like サブタイプで抗腫瘍効果が高い。また、EGFR や CK5/6 は everolimus の効果予測因子に、一方で stem cell marker は everolimus 抵抗性の予測因子になりうることが示唆された。

3. Clinicopathological characteristics and mitochondrial DNA mutations in serrated adenomas

（大腸鋸歯状腺腫における臨床病理学的特徴とミトコンドリア DNA 変異の検討）

1) Synchronous and subsequent lesions of serrated adenomas and tubular adenomas of the colorectum

（大腸における鋸歯状腺腫と管状腺腫に関する同時性・異時性病変の検討）

2) Frequent somatic mutations of mitochondrial DNA in traditional serrated adenomas but not in sessile serrated adenomas of the colorectum

（大腸における古典的鋸歯状腺腫と広基性鋸歯状腺腫におけるミトコンドリア DNA 変異の検討）

下村 貴子
創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

【検討1】大腸における鋸歯状腺腫 (SA) と管状腺腫 (TA) に関する同時性・異時性病変の検討を行った。初回の大腸内視鏡検査にて SA または TA を認めた 285 例 (SA 群 127 例, TA 群 158 例) における同時性・異時性病変について検討した結果, 同時性・異時性病変は, TA 群と比較し SA 群で有意に低かった。また両群はそれぞれ, 初期病変と組織学的に同様の同時性・異時性病変を多発する傾向を認めた。

【検討2】大腸鋸歯状病変におけるミトコンドリア DNA 変異について検討した。内視鏡治療にて完全切除された Hyperplastic polyp (HP) 25 病変, Sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) 32 病変, Traditional serrated adenoma (TSA) 19 病変, 大腸癌 138 病変を対象とし, それぞれ DNA を抽出し mtDNA の D310 領域について解析を行った結果, TSA における mtDNA 変異は, HP, SSA/P, Ca と比較し有意に高く認め, 鋸歯状病変の補助診断として有用な可能性が考えられた。

4. Change in bilirubin level following acute myocardial infarction is an index for heme oxygenase activation
(急性心筋梗塞患者におけるヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) 活性化の証明)

奥原 宏一郎
創生医科学専攻 (心臓血管生理医学)

【目的】急性心筋梗塞 (AMI) 患者の心筋において, ストレス誘導性細胞防御因子であるヘムオキシゲナーゼ (HO)-1 活性が増加しているという仮定を検証した。

【方法】AMI で冠動脈形成術をうけた 41 症例において, 治療直後から 3 時間ごとの採血を行い, 血清ビリルビン, 鉄, UIBC, フェリチン, HO-1 の各濃度を測定した。冠動脈造影のみ施行された 18 例を対照とした。

【結果】AMI 群において血清ビリルビン濃度と血清鉄濃度はいずれも 18-21 時間後をピークに上昇し, 両者の血清濃度変化量は有意に正相関した。血清 HO-1 濃度も上昇し, その変化量は血清ビリルビン濃度変化量と有意な相関が認められた。対照群でビリルビンや鉄濃度の上昇は見られなかった。ビリルビン濃度変化が大きい, 即ち HO-1 誘導の大きい症例は, 虚血心筋

へ豊富な側副血行路を有する症例が多かった。

【結語】虚血ストレスにより HO-1 活性が上昇することがヒトで初めて証明された。

5. Role of natural killer T cells in the mouse colitis-associated colon cancer model
(マウス消化管炎症性発癌モデルにおける NKT 細胞の役割)

吉岡 京子
創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

【背景・目的】近年, 炎症性腸疾患の増加に伴い, 併発する大腸癌も増加している。腸管の慢性炎症による発癌における免疫機構は未だ解明されていない。そこで我々は, マウス消化管炎症発癌モデルにおける invariant natural killer T (iNKT) 細胞の役割を検討した。

【方法】C57BL/6 マウス (B6) と J α 18KO マウス (KO) に, アゾキシメタン (AOM) とデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を投与し, 消化管炎症発癌モデルを作成した。

【結果】AOM+DSS 投与にて, B6 で肝臓の iNKT 細胞は有意な減少を認めた。B6 と KO での比較では腫瘍, 炎症ともに KO で有意に増悪していた。KO の大腸粘膜内で, CD25+CD4+T 細胞, NK1.1+T 細胞, IL-13+T 細胞, IL-13 の有意な増加を認めた。また, IL-13 を発現している細胞の 90% が NK1.1+T 細胞であった。糖脂質の投与にて炎症と腫瘍が抑制された。

【結語】iNKT 細胞の特異的な活性化は消化管炎症性発癌の治療戦略となる可能性が示唆された。

6. Clinical significance and usefulness of total enteroscopy for patients with obscure gastrointestinal bleeding
(原因不明の消化管出血患者に対する全小腸内視鏡検査の臨床的意義と有用性)

宍戸 孝好
創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

これまでカプセル内視鏡 (CE) およびダブルバルーン内視鏡 (DBE) の小腸病変に対する診断能の比較と治療成績が報告されているが, これらは全小腸観察を施行した症例の検討ではない。本研究では, 原因不明の消化管出血 (OGIB) に対して CE と DBE 両方を

全小腸観察目的に施行した症例を対象とし、CEとDBEの診断能および治療成績について検討した。

【検討1】全小腸観察率はCE 79.7% (94/118), DBE 56.8% (67/118)であり、CEはDBEより有意に高かった。全小腸観察が可能であった症例の診断率は、CE 46.3% (25/54), DBE 51.9% (28/54)であった (kappa value 0.88)。

【検討2】DBEの全小腸観察率は48.1% (75/156)で、出血源は小腸内48.0% (36/75), 小腸外14.7% (11/75), 出血源なし37.3% (28/75)であった。全小腸観察が可能であった症例の再出血率は6.6% (4/61)で、全て1年以内に認めた。

【まとめ】OGIBに対し、CEとDBEの小腸病変の診断率はほぼ同等であり、全小腸観察により良好な予後が得られた。

7. A modified system for analyzing ionizing radiation-induced chromosome abnormalities

(放射線照射により誘発された染色体異常解析法の確立)

時 林

創生医科学専攻 (細胞修復制御)

The analysis of dicentric chromosomes in human peripheral blood lymphocytes (PBLs) by Giemsa staining is the most established method for biological dosimetry. However, it requires a well-trained person, because of the difficulty in detecting aberrations accurately and rapidly. Here, we applied a fluorescence in situ hybridization (FISH) technique, using telomere and centromere peptide nucleic acid (PNA) probes, to solve the problem of biological dosimetry in radiation emergency medicine. The FISH analysis was more accurate than the conventional Giemsa analysis by a well-trained observer, especially in samples irradiated at high doses. The FISH analysis with centromeric/telomeric PNA probes could become the standard method for biological dosimetry in radiation emergency medicine.

8. Morning blood pressure is useful for detection of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients

(透析患者での左室肥大検出における朝血圧測定の有用性)

吾郷 里華

展開医科学専攻 (腎臓内科学)

【背景】血液透析患者における最適な血圧測定のコアミングは明らかでない。そこでどのコアミングの血圧がより標的臓器障害と関連しているかを検討した。

【方法】心不全兆候のない透析患者100人(平均年齢63.8歳, 男性60人)を対象とした。1週間に渡って起床時と就寝時, 透析前, 後の合計20ポイントで血圧を測定し, 平均値が自宅血圧 \geq 135/75 mmHg, 診療血圧 \geq 140/90 mmHgの場合高血圧と定義した。そして超音波検査で左室肥大の有無を調べ, 多変量解析で左室肥大と各高血圧との関連を検討した。

【結果】1週間平均血圧は $141.9 \pm 19.0/79.6 \pm 10.6$ mmHgで68%に高血圧を認めた。超音波検査では62%に左室肥大を認めた。左室肥大の有無と各ポイントの血圧の関連は, 1週間朝高血圧が最も強く, 透析日朝, 非透析日朝, 1週間平均, 相対的朝高血圧も有意に関連した。一方, 就寝時, 透析前, 後高血圧では関連は認めなかった。

【結語】血液透析患者において朝血圧は左室肥大と強く関連し, 朝血圧測定は有用である。

9. Morphological features and clinical significance of epidural membrane in the cervical spine

(頸椎におけるepidural membraneの形態的特徴と臨床的意義)

宮内 晃

展開医科学専攻 (整形外科)

頸椎におけるEpidural membrane (EM)の形態と臨床的意義を頸椎症性脊髄症手術例からprospectiveに検討した。対象は術後2年以上経過した87例であり, 手術時年齢は平均64.5歳, 男性58例, 女性29例であった。全例, 顕微鏡下に片開き式椎弓形成術を行い, EMの形態を観察, 記録した。16例からEMの一部を摘出し, 組織学的に検討した。最も損傷された脊髄高位を画像所見および神経学的所見から求めたところ, C3-4, C4-5, C5-6, およびC6-7高位がそれぞれ14, 37, 32, 4例であった。注目すべきEMとして, 硬膜管の拡張障害をきたすものが13例, 神経根を圧迫, あるいはその可動性を障害していたものが4例, 両者の合併が1例に認められたが, それらはすべて最も損傷された脊髄高位とその周囲に存在した。興味ある組織像として, 偽血管腫様構造や石灰化巣, 骨化生

を含む例が観察された。EM の組織形態の理解は、安全かつ確実な神経除圧には必須であり、限られた術野での最小侵襲手術を成功させる鍵となる。

10. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease
(STAT1 SH2 ドメインにおける新規優性阻害変異の同定と MSMD 発症の分子病態解析)

津村 弥来
展開医科学専攻 (小児科学)

Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases (MSMD) は、細胞内寄生菌に対し選択的に易感染性を示す先天性疾患である。本研究では、多発性骨髄炎を呈した MSMD 患者 2 家系において STAT1 の SH2 ドメインにヘテロ接合性新規遺伝子変異 (K637E, K673R) を同定し、両変異の STAT1 のシグナル伝達への影響を明らかにすべく、機能解析を行った。IFN- γ の刺激に対して、STAT1 のリン酸化と DNA 結合の障害を起因とする STAT1 シグナル伝達の優性阻害効果が示され、STAT1 の機能ならびに STAT1 部分欠損症における病因の一部を明らかにした。

11. The over expression of microRNA-223 in rheumatoid arthritis synovium controls osteoclast differentiation

(関節リウマチ滑膜に強発現する microRNA-223 は破骨細胞分化を制御する)

渋谷 早俊
展開医科学専攻 (整形外科)

【はじめに】 Non-codingRNA である microRNA (miRNA) は、関節リウマチ (RA) を含む様々な疾患に関与している。本研究の目的は、RA 滑膜に発現する miRNA-223 (miR-223) の局在を調べ、強発現させた miR-223 による破骨細胞分化の影響を調べることである。

【方法】 RA 患者より滑膜を採取し、real time PCR, in situ hybridization (ISH) を行い miR-223 の発現を調べた。また健常者の PBMC と RA 滑膜を共培養し、miR-223 を強制導入して破骨細胞分化の検討を行った。

【結果】 RA 滑膜は健常者より有意に miR-223 の発現量が高く、かつ滑膜表層に存在し疾患活動性と相関していた。また miR-223 を過剰発現させると破骨細胞分化が有意に抑制された。

【結論】 miR-223 は RA の病態に関わっており、新しい治療法となる可能性が示唆された。