

第536回 広島大学医学集談会

第47回 広島大学大学院医歯薬保健学研究科発表会（医学）

（平成 25 年 1 月 10 日）

1. Detectability of hepatocellular carcinoma by gadoxetate disodium-enhanced hepatic MRI: tumor-by-tumor analysis in explants livers

（ガドキセト酸ナトリウム造影 MRI による原発性肝細胞癌の診断能：移植患者の摘出肝における検討）

中村 優子

展開医科学専攻（放射線診断学）

目的は、移植において摘出された肝におけるガドキセト酸ナトリウム（EOB）造影 MRI の原発性肝細胞癌（HCC）診断能の検討。対象は肝硬変・HCC に対し肝移植が施行され、かつ術前に EOB 造影 MRI が施行された患者 11 人・71 個の HCC。EOB 造影 MRI の HCC 画像所見を 5 つのパターンに分類（パターン A：動脈相（AP）で高信号、肝細胞造影相（HBP）で低信号、B：AP で高信号、HBP で高信号、C：AP で等信号、HBP で低信号、D：AP で等信号、HBP で高信号、E：AP で高信号、HBP で等信号）、パターンを組み合わせて診断基準を作成し（診断基準 1：パターン A + C, 2：A + E, 3：C + E, 4：A+C+E）、それぞれの感度を算出した。移植肝における EOB 造影 MRI の HCC 診断における感度は最大で 69.0% であった。EOB 造影 MRI でも検出できない HCC の存在が示唆された。

2. The clinical characteristics of spinocerebellar ataxia 36: A study of 2121 Japanese ataxia patients

（脊髄小脳変性症 36 型の臨床的特徴。2121 名の日本人失調患者に関する研究）

杉原 勝宣

展開医科学専攻（分子疫学）

脊髄小脳変性症（Spinocerebellar ataxia; SCA）の患者の中で、経過とともに運動ニューロン障害を合併する特異なタイプの症例が報告され、NOP56 遺伝子のイントロン 1 に存在する GGCCTG の 6 塩基リピー

ト配列の異常伸長が原因変異として 2011 年に報告され、SCA36 型と命名された。

今回、日本人多数例での SCA36 の頻度、臨床症状、地域分布を明らかにする目的で 1868 家系・2121 例を対象にリピート異常伸長の有無を repeat-primed PCR 法を用いてスクリーニングした。結果は合計 12 例が陽性。頻度は遺伝歴のあるものの中では 1.2%。臨床症状としてはほとんどの例で歩行障害から始まり、また失調、構音障害、腱反射亢進、約半数で眼振、びくくり眼、病的反射が見られた。Kobayashi らの報告では四肢筋や舌の萎縮が強調されたが、我々の症例では著明ではなかった。発症年齢及び症状の進行も遅いことが確認できた。症例は西日本に偏在しており、創始者効果が推測された。今後、症例の蓄積および症状の経過観察が必要であると考えられる。

3. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development

（キサンチン酸化還元酵素は、マクロファージの泡沫細胞形成や動脈硬化進展に関与している）

大久保 博史

創生医科学専攻（医化学）

【背景】血中尿酸レベルと動脈硬化進展には、関連があることが示唆されている。そこで、動脈硬化進展における xanthine oxidoreductase (XOR) や xanthine oxidase 阻害薬であるアロプリノール (ALP) の影響について検討した。

【方法および結果】動脈硬化モデルマウス ApoE KO マウスへ、ALP を経口投与すると、動脈硬化進展が抑制された。マウスマクロファージ細胞株である J774.1 細胞に ALP を添加すると、泡沫化の抑制を認めた。ヒトマクロファージ細胞においても同様の結果を認めた。また、XOR ノックダウンにより、泡沫化は抑制され、XOR 過剰発現により、泡沫化は促進した。

【結論】XOR が泡沫細胞形成に寄与していることを示唆した。よって、XOR 阻害は、動脈硬化進展抑制

に有効である可能性があると考えられる。

4. Adoptive Transfer of Allogeneic Liver Sinusoidal Endothelial Cells Specifically Inhibits T Cell Responses to Cognate Stimuli

(移入アロ肝類洞内皮細胞は宿主 T 細胞をアロ抗原特異的に免疫寛容誘導する)

番匠谷 将孝

創生医科学専攻 (消化器・移植外科学)

【目的】肝臓は免疫寛容に関わっているとされるがメカニズムは解明されていない。当研究室では、肝類洞内皮細胞 (LSEC) が応答する T 細胞を寛容化することを報告した。本研究では LSEC の免疫制御効果を *in vivo* で検討した。

【方法】免疫不全 RAG2/gc-knockout (KO) (H-2^b) マウスの肝類洞内に BALB/c (H-2^d) マウスの LSEC を経門脈的に移入し生着させ、B6 (H-2^b) マウスの脾細胞で免疫再構築した。このレシピエントマウスの脾細胞でリンパ球混合試験 (MLR) を行った。LSEC に表出する death ligand である Fas ligand (FasL)-KO BALB/c LSEC を生着させた群と Programmed death ligand (PD-L1) ブロック抗体投与群で、同様に MLR を行った。また BALB/c LSEC 移入後のレシピエントマウスを B6 の骨髄移植により免疫再構築させ、その頸部に BALB/c の心臓を移植し、生着期間を確認した。

【結果】BALB/c LSEC 移入群で BALB/c に応答する宿主 T 細胞の増殖が有意に抑制された。FasL-KO LSEC 移入群でも同等に抑制されたが、PD-L1 ブロック抗体投与群では CD4⁺T 細胞の抑制効果が消失した。心移植モデルでは BALB/c LSEC 移入群で、移植した BALB/c の心臓の生着が有意に延長した。

【結語】移入アロ肝類洞内皮細胞が PD-L1 依存性に宿主 T 細胞をアロ抗原特異的に免疫寛容誘導することを *in vivo* で証明した。

5. Gender Differences in D-Aspartic Acid Content in Skull Bone

(頭蓋骨内 D-アスパラギン酸の性差について)

鳥越 愛子

展開医科学専攻 (法医学)

個人識別は、法医解剖において重要な鑑定項目のひ

とつであり、性別、年齢などの情報も重要な情報となる。本研究では、頭蓋骨中の Asp の D/L 比での年齢推定を目的に、アミノ酸抽出キットを改良した簡便な抽出と光学分割法を検討するとともに、歯と頭蓋骨中の D/L 比の相違について考察した。

EZ : faast (Phenomenex) 中の試薬の一部を変更することで、Asp の D 体 (以下、D-Asp) および L 体 (以下、L-Asp) の簡便で短時間での抽出と光学分離を可能とした。頭蓋骨中の D-Asp 量は、女性の方が有意に減少していた。また、年齢と D/L 比は、歯では正の相関があると報告されているが、女性の頭蓋骨では負の相関を認めた。歯と骨は同じ硬組織であるが、骨はリモデリングが常に行われているため、特に更年期を過ぎた女性では亢進することから、異なった結果となったと考えられた。さらに、生後直後の新生児にも D-Asp が存在しており、何らかの生理活性があるのではないかと推測される。

6. Identification of the integrin $\beta 3$ L718P mutation in a pedigree with autosomal dominant thrombocytopenia with anisocytosis

(常染色体優性遺伝形式を示す血小板減少症家系におけるインテグリン $\beta 3$ L718P 変異の同定とその機能解析)

小林 良行

展開医科学専攻 (小児科学)

常染色体優性遺伝形式をとる血小板減少症家系の全エクソンシーケンス解析から、インテグリン $\beta 3$ -L718P 変異を同定し、患者血小板の機能解析ならびに本変異の血小板減少への関与を検討した。インテグリン $\alpha IIb\beta 3$ の活性化型構造を特異的に認識する PAC-1 抗体を用いた検討で、患者血小板のインテグリン $\alpha IIb\beta 3$ 受容体は恒常的部分活性化状態を示したが、ADP 刺激による活性化の増強を認めず、完全な活性化が妨げられていた。また、本変異を発現させた CHO-K1 細胞は固相化フィブリノゲン上で異常な胞体突起形成を認め、RhoA の恒常的活性化型変異体 (Q63L) を共発現させると胞体突起形成は阻害された。以上より本変異が機能獲得型変異としてインテグリンシグナル伝達経路の恒常的部分活性化と RhoA シグナルの抑制を示すことを明らかにし、これらの機序が血小板機能異常と血小板減少に関与していることが示唆された。

7. High Expression of the Gastrin Receptor Protein in the Injure Mucosa with *Helicobacter pylori*-associated Gastritis

(ヘリコバクターピロリ菌陽性胃炎において粘膜障害の認められる領域にガストリン受容体蛋白の発現が高度に認められる)

高村 明美

創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

これまでヒト胃粘膜における GR 発現およびその役割は明らかにされていない。そこで、ヒト GR 蛋白に特異的なオリゴペプチドを合成し、ウサギに免疫することにより抗 GR ポリクローナル抗体を作成した。ホルマリン固定パラフィン切片における反応性を確認した後、ヒト胃粘膜における GR 発現を検討した。63 症例の胃粘膜生検組織を使用し、胃粘膜における GR 発現と、*H. pylori* 感染、組織学的胃炎、血清ガストリン値との関連を検討した。また、MKN-28 細胞株を用い、培養上清の pH 変化に伴う GR 発現変化を Western blot 法で検討した。

GR は胃腺窩上皮で発現が顕著であり、再生性変化を伴う過形成性粘膜で強い発現を認めた。さらに、GR 発現は *H. pylori* 感染粘膜でより強く認められ、特に胃潰瘍周囲の再生粘膜で発現が顕著であった。組織学的胃炎および血清ガストリン値と GR 発現には関連は認められなかった。MKN-28 での GR 発現は、中性の培養環境で最も低く、酸、アルカリによる pH stress により GR 発現が増強した。

H. pylori 感染症を伴う粘膜障害では粘液バリアが破壊され、細胞周囲の pH が変動することで、胃粘膜細胞での GR 発現が誘発される。胃癌発生の高危険群と考えられている *H. pylori* 陽性慢性胃炎症例を除菌すると、血清ガストリン値は低下する。加えて、除菌により胃粘膜表面の pH 環境が改善されることで、上皮の GR 発現が制御され、間接的に発癌抑制につながる。

8. Preservation of peritoneal fibrinolysis owing to decreased transcription of plasminogen activator inhibitor-1 suppresses postoperative adhesion formation in laparoscopic surgery

(腹腔鏡手術では腹膜中皮細胞における Plasminogen activator inhibitor-1 の転写抑制によって腹腔内でのフィブリン溶解反応が温存され、術後癒着形成が抑制される)

下村 学

創生医科学専攻 (消化器・移植外科学)

術後癒着形成は tissue-type plasminogen activator (tPA) と plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) により制御されるフィブリン溶解反応の調節を受ける。腹腔鏡手術と開腹手術におけるフィブリン溶解反応の動態を検証した。ラット盲腸焼灼モデルを使用し、盲腸焼灼後に以下の実験群を作製した。コントロール群：無処置で閉腹。腹腔鏡群：閉腹し 60 分間炭酸ガス気腹する。OP 群：60 分間開腹して閉腹。術後癒着形成を評価し、血漿と洗浄腹水中の tPA と PAI-1 の活性を ELISA で定量し、腹膜中皮細胞の tPA, PAI-1 mRNA level をリアルタイム PCR で定量した。さらに胃癌手術症例における動態を検討した。動物実験において、術後癒着、PAI-1 活性、PAI-1 mRNA は開腹群より腹腔鏡群で有意に低下した。臨床検体でも手術後の PAI-1 mRNA は腹腔鏡群で有意に減少した。また腹腔鏡群では開腹群と異なり、手術時間の延長に伴う PAI-1 mRNA の増強を認めなかった。腹腔鏡手術では腹膜中皮細胞における PAI-1 の転写抑制の持続によってフィブリン溶解反応が温存され、術後癒着形成が抑制されることが示された。

9. The potential of recombinant vesicular stomatitis virus-mediated virotherapy against metastatic colon cancer

(転移性大腸癌に対する組換え水疱性口内炎ウイルスを用いたウイルス療法の可能性)

山木 実

創生医科学専攻 (消化器・移植外科学)

腫瘍選択的な増殖から癌細胞を殺傷する oncolytic virus のひとつである Vesicular Stomatitis Virus (VSV) を用いた転移性大腸癌に対する癌選択的ウイルス療法の可能性を検証した。ラット多発肝転移モデルを作成し、VSV の経肝動脈の連続投与を行った。ラット多発肺転移モデルを作成し、VSV の経静脈的連続投与を行った。更に、ラットより採取した血清を用いて、培養大腸癌細胞における VSV の腫瘍細胞傷害性を解析した。多発肝転移に対する VSV 連続肝動注では、著明な抗腫瘍効果を認め長期生存を得ることができた。多発肺転移に対する経静脈投与では、生存期間の延長を認めたものの長期生存を得ることはできなかった。また、血清中に存在する抗ウイルス活性に

より VSV の腫瘍細胞障害性が減弱することが確認した。ラット転移性大腸癌モデルに対する VSV による癌ウイルス療法は、有効な治療法である。

10. Identification of Novel Hepatitis C Virus Deletion Mutants in Chronic Hepatitis C Patients

(C 型慢性肝炎患者における欠損型 C 型肝炎ウイルスゲノムの同定)

河野 友彦

創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

【背景】C 型慢性肝炎に対する IFN 治療効果には、様々な宿主側・ウイルス側因子が同定されている。本研究では、新規の HCV deletion mutant の同定と PEG-IFN+RBV 併用療法の治療効果との関連性について検討を行った。

【方法】対象は、2004 年 8 月から 2008 年 6 月までに当院にて PEG-IFN+RBV 併用療法を施行した C 型慢性肝炎患者 117 例。患者血清より抽出した HCV RNA を用いて、deletion mutant の有無を RT-PCR にて検討。さらに、PEG-IFN+RBV 併用療法の治療効果について検討した。

【結果】HCV ゲノムの RT-PCR にて、26 例 (22.2%) において、約 6 kb にわたる広範囲な deletion mutant を認めた。Direct sequence の結果、deletion は core/E2 領域から NS5A 領域に及ぶ deletion であり、患者血清中に通常の HCV ゲノムと同時に存在した。このような deletion mutant を保持する症例では、HCV RNA が有意に高値であり (p 値 0.018)、PEG-IFN+RBV 併用療法の SVR 率が有意に低値 (p 値 0.046) であった。さらに、deletion mutant の存在は、治療後の HCV RNA の再燃とも有意な関連が認められた (p 値 0.046, オッズ比 3.4)。

【結論】HCV deletion mutant は HCV の複製に影響を及ぼし、C 型慢性肝炎に対する IFN 治療効果を減弱させる可能性がある。

11. Wnt signaling and telomerase activation of hepatoblastoma: correlation with chemosensitivity and surgical respectability

(肝芽腫における Wnt シグナル伝達とテロメラーゼの活性：化学療法感受性と外科切除率の関連から)

上田 祐華

展開医科学専攻 (外科学)

肝芽腫の多くに β カテニン異常が認められ、最近テロメラーゼの触媒部分 TERT が BRG1 を介して β カテニンの転写活性促進に作用していることが示された。

そこで、肝芽腫 56 例において、 β カテニン (= CTNNB1) の異常と、TERT 発現を測定した。CTNNB1 異常による β カテニン蓄積に加えて TERT の活性化が Wnt/ β カテニンシグナル経路の下流標的遺伝子の活性にも関与していた。また、TERT の発現量の低い腫瘍群では有意に化学療法が奏功したが、 β カテニン異常を有する腫瘍群では、化学療法の奏功率、外科切除率いずれも有意に高かった。

TERT 活性化が Wnt シグナル経路の下流の標的遺伝子を活性化していることから、肝芽腫の悪性度に関与し、化学療法の薬剤感受性や、外科切除による根治性を予測する有用な分子マーカーになりうると考えられた。

12. *In vivo* bioluminescence imaging of magnetically targeted bone marrow-derived mesenchymal stem cells in skeletal muscle injury model

(骨格筋損傷における磁気ターゲティングされた骨髄間葉系幹細胞の *In vivo* イメージング)

中林 昭裕

展開医科学専攻 (整形外科学)

骨格筋損傷において、骨格筋の修復を促進させる治療法はなく新たな治療法の開発が望まれる。外磁場下での移植細胞の動態を *In vivo* イメージングにより解明し、骨格筋損傷の修復促進効果についての評価を目的とした。ラット前脛骨筋損傷モデルに対し PBS 群：PBS 30 μ l のみを注入、MSC M- 群：非磁場下で MSC 1.0×10^6 個 + PBS 30 μ l を注入、MSC M+ 群：外磁場下 (3T, 10 分) で MSC 1.0×10^6 個 + PBS 30 μ l を注入し、継時的にイメージングで確認し 1, 4 週で機能的、組織学的評価を行った。*In vivo* イメージングでは MSC M+ 群で移植直後から 72 時間後にかけて損傷部に高い発光を示し、4 週後に摘出した筋においても有意に高い発光を示した。いずれの評価でも MSC M+ 群で良好な結果を示した。よって、外磁場併用下で移植細胞が損傷部により多く長期的に定着した結果、再生促進効果が増強されたと推測される。

13. Passage of a Sendai virus recombinant in embryonated chicken eggs leads to markedly

rapid accumulation of U-to-C transitions in a limited region of the viral genome

(組換えセンダイウイルスの鶏卵継代による、急速で限局的な U-to-C トランジション変異の蓄積)

吉田 明日香

創生医科学専攻 (ウイルス学)

一般に RNA ウイルスは複製時に変異が生じやすく、センダイウイルス (SeV) では 50 回程度の継代でゲノム全体に数個のランダム変異が蓄積する。しかし C 蛋白質欠損組換え SeV では、たった 4 回の継代で、欠損変異導入部位周辺のわずか 150 スクレオチド領域に、20 箇所もの U>C 変異が蓄積した復帰ウイルスが出現した。麻疹ウイルスでは、宿主の ADAR1 による特定領域への高頻度な U>C 変異の蓄積が、SSPE ウイルス出現の原因となるが、上記領域への変異蓄積は他の SeV では全く見られず、異なる機構によると考えられる。SeV の C 蛋白質は、ウイルス増殖に必須ではない「アクセサリー」蛋白質と呼ばれるが、実際にはウイルスの生活環及び病原性発現において多様な機能を発揮している。以上の結果は、C 蛋白質の欠損により異常に高い選択圧が働くことを示しており、「アクセサリー」以上の C 蛋白質の重要性を強く示唆するものである。

14. An anti-Wnt5a antibody suppresses metastasis of gastric cancer cells *in vivo* by inhibiting receptor-mediated endocytosis

(抗 Wnt5a 抗体は受容体のエンドサイトーシスを阻害を介して *in vivo* での胃癌細胞の転移を抑制する)

花木 英明

創生医科学専攻 (外科学)

分泌性糖蛋白質の Wnt5a を高発現した胃癌細胞で細胞運動や浸潤能が亢進しており、ヒト胃癌において Wnt5a 高発現群での生命予後が不良であることが明らかとなっている。本研究では抗 Wnt5a 抗体の胃癌細胞の転移能の抑制効果および作用機構について検討した。Wnt5a の発現量が多い胃癌細胞株 (KKLS) に対しては、*in vitro* において抗 Wnt5a 抗体が運動・浸潤能を抑制した。本抗体は、受容体である Fz2 や Ror2 との結合ではなく、Wnt5a 依存性の受容体のエンドサイトーシスを抑制し、さらにその下流で Rac1 の活性化や laminin2 の発現を抑制した。また、マウ

スでの異種移植実験では、抗 Wnt5a 抗体を腹腔内投与した群で脾臓被膜下に接種した KKLS 細胞の肝転移を有意に抑制した。以上より、抗 Wnt5a 抗体が受容体のエンドサイトーシスを阻害することで胃癌細胞の転移能を抑制することが示唆された。

15. Expression of prostanoid receptors (EP1, 2, 3, and 4) in normal and methimazole-treated mouse olfactory epithelium

(正常マウス並びにメチマゾール投与マウスの嗅上皮におけるプロスタノイド受容体 (EP1, EP2, EP3, EP4) の発現)

福入 隆史

展開医科学専攻 (耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

PGE₂ には 4 種類の受容体サブタイプ (EP1, EP2, EP3, EP4) が報告されている。生体内の様々な組織で各プロスタノイド受容体を介した PGE₂ の生理・病態作用が明らかになっているが、嗅上皮におけるプロスタノイド受容体の局在や機能的意義については未だ解明されていない。嗅上皮における PGE₂ の作用を解明するとともに、嗅覚障害治療応用への可能性を検討するため、正常マウスにおけるプロスタノイド受容体の発現を免疫組織学的に検討した。さらに嗅上皮毒性をもつメチマゾール投与マウスにおいて、各々 EP 作動薬を投与したマウス嗅上皮の形態学的な障害の程度、アポトーシスに関して検討した。

今回の検討ではマウス嗅上皮には EP 受容体が存在し、メチマゾールによる嗅上皮障害には EP4 の発現が低下することが関与していると推察された。さらに EP4 作動薬の投与により、嗅上皮の障害が軽減されたことより、嗅覚障害の治療として EP4 作動薬が応用できる可能性が考えられた。

16. Pulmonary artery mapping for differential diagnosis of left-sided atrial tachycardia

(左房起源心房頻拍を診断する為の肺動脈マッピング)

平位 有恒

展開医科学専攻 (循環器内科学)

【背景】心房頻拍の起源を同定することはしばしば容易ではない。

【目的】我々の考案した肺動脈電位を左房後方の電

位に置き換えたパターン分類法が、左房起源心房頻拍の診断に有用か検討すること。

【方法】肺動脈電位はアブレーションカテーテルで記録し、心房頻拍 21 例で前向きに検討した。

【結果】左心房起源 10 例、右心房起源 11 例で、機序は巣状 16 例、マクロリエントリー型 5 例であった。肺動脈マッピング法を用いた方法は従来の方法と比較して左房起源の心房頻拍の診断において特異度、陽性的中率を損なわずに感度、陰性適中率、正確度を上昇させた。また、従来の鑑別法は巣状型かマクロリエントリー型か、いずれかに有用性が限られるが本法では何れにおいても有用であった。

【結論】肺動脈で記録される電位を用いた新しいパターン分類は、左心房起源の心房頻拍診断において巣状型かマクロリエントリー型に関わらず有用である。

17. Role of Pin1 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis in a rodent model

(げっ歯類モデルでの非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 発症における Pin1 の役割)

大谷 裕一郎

創生医科学専攻 (医化学)

Pin1 はリン酸化したセリン、スレオニンと隣り合うプロリン間のペプチド結合の異性化を行う酵素である。我々はこれまでに IRS-1 と会合する新規蛋白質として Pin1 を同定し、栄養摂取により、Pin1 の発現が上昇し、インスリン刺激依存性に IRS-1 のチロシンリン酸化を亢進しインスリンシグナルを増強すること、また、Pin1 が CRTC2 と直接会合し、肝臓での糖新生を抑制することなどを報告してきた。今回我々は Pin1 KO マウスが NASH 誘導食に抵抗性であることを見だし解析を行った。Pin1 KO マウスの肝組織では脂肪酸β酸化系酵素の発現が相対的に高く、さらにマクロファージによる炎症性サイトカインの産生抑制が認められ結果として NASH の発症が押さえられていると考えられた。

18. Long-Term Exposure of RN46A Cells Expressing Serotonin Transporter (SERT) to a cAMP Analog Up-regulates SERT Activity and Is Accompanied by Neural Differentiation of the Cells

(神経細胞分化によるセロトニントランスポーター

(SERT) の影響を調べるため、セロトニン神経細胞由来株 PN46A 細胞を用い、cAMP アナログである dbcAMP の長期暴露による SERT の機能調整について検討した。)

山本 光

創生医科学専攻 (神経薬理学)

セロトニントランスポーター (SERT) は、セロトニン神経伝達の終了を担う。本研究では cAMP 上昇による SERT の機能制御を明らかにすることを目的とした。

cAMP アナログの dbcAMP を長期処置した RN46A 細胞では、SERT の取り込み活性が上昇した。また、この上昇は cAMP-PKA 経路の活性化によるものであった。BrdU 陽性細胞数、Neurofilament-L 発現量を検討した結果、dbcAMP は、RN46A 細胞を分化誘導させることが分かった。この SERT の取り込み活性上昇のメカニズムを調べた結果 dbcAMP は、SERT mRNA 量に影響を及ぼさず、SERT の分解を抑制することで SERT タンパク量を増加させることがわかった。またその結果、SERT 膜発現量も有意に増加させた。

これらの結果より、cAMP 上昇による SERT 機能増強は、神経細胞への分化に伴って起こる変化である可能性が示唆された。

19. Heme oxygenase-1 modulates degeneration of the intervertebral disc after puncture in Bach 1 deficient mice

(Bach 1 ノックアウトマウスにおいてヘムオキシゲナーゼ 1 は穿刺後の椎間板変性を調整する)

大田 亮

展開医科学専攻 (整形外科)

【目的】酸化ストレスは椎間板変性に関与している。抗酸化ストレス物質である Heme oxygenase-1 (HO-1) を高発現する Bach 1^{-/-} マウスを用いて、酸化ストレス抑制による椎間板変性の進行抑制効果を検討した。

【方法】加齢性変化モデルとして 12 週齢、生後 1 年の wild type マウス (WT 群) と Bach1^{-/-} マウス (KO 群) の尾椎椎間板に対し画像評価、組織学的評価を行った。椎間板変性モデルとして 12 週齢の両群の尾椎椎間板を穿刺し画像評価、組織学的評価を行った。

【結果】加齢性変化モデルでは両群間に差を認めな

かった。椎間板穿刺モデルでは、画像評価にて両群間に有意差は認めなかった。組織学的にはKO群においてHO-1の高発現を認め、術後早期でアポトーシスが抑制され、術後8、12週で有意に変性が抑制されてい

た。

【結論】HO-1が酸化ストレスを抑制することにより、椎間板変性の進行が抑制された。