

第50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 8 月 1 日）

1. KL-6, a Human MUC1 Mucin, as a prognostic marker for diffuse alveolar hemorrhage syndrome (びまん性肺胞出血症候群における予後因子として KL-6 の有用性についての検討)

木田 佳子

展開医科学専攻（救急医学）

【背景】びまん性肺胞出血症候群（Diffuse alveolar hemorrhage; DAH）は様々な原因で起こる致死疾患である。DAH における有用な予後因子としてのバイオマーカーは現在までに報告されていない。

【対象と方法】2004 年～2011 年の広島大学病院高度救命救急センター・ICU に入室し DAH と診断された患者 41 名についてレトロスペクティブに比較検討を行った。

【結果】血清 KL-6 値は初期値、最高値ともに生存例に比して死亡例で高値を示した。ROC 曲線からカットオフ値は血清 KL-6 値初期値 ≥ 240 U/mL、最高値 ≥ 700 U/mL となり、Kaplan-Meier 曲線ではどちらもカットオフ値よりも高値群は生存期間が短いことが示された。また単変量解析と多変量解析では、血清 KL-6 値の最高値 ≥ 700 U/mL は DAH の独立した予後不良因子であることが示された。

2. Fetal topographical anatomy of the female urethra and descending vagina: A histological study of the early human fetal urethra

（女性尿道と膣の形成に関する局所解剖：ヒト胎児を用いた組織学的研究）

増本 弘史

創生医科学専攻（腎泌尿器科学）

【緒言】ヒトの尿道は、胎生 9 週目を境に、男女で異なる発生過程を示す。男性尿道の発生については明らかにされているが、女性尿道および膣の発生については、確立された知見を得るに至っていない。本研究では、胎児骨盤部を網羅的に観察することによって、ヒト女性尿道と膣がどのように発生するのかを追求することを目的とした。

【材料と方法】性差の出現する胎生 9 週以降の女性胎児 14 例と女性との対比として、男性胎児 4 例を観察した。

【結果】女性胎児では、膣原基は尿生殖洞と結合し、その結合部は経時的な下降がみられ、尿生殖洞および膣は、週を重ねるにつれて尾側へ伸長し、膣前庭に開口していた。男性胎児の尿道の発生に関しては、これまでの報告と違いがなかった。

【考察および結論】本研究によって、尿生殖洞と膣原基が結合し一体化した部位が下降して膣前庭に到達することにより、尿道および膣が形成されていることが示唆された。

3. Effectiveness of Cervical Cancer Screening Based on a Mathematical Screening Model using data from the Hiroshima Prefecture Cancer Registry

（数理検診モデルに基づく広島県地域がん登録における子宮頸がん検診の有効性）

伊藤 桂

創生医科学専攻（放射線腫瘍学）

広島県地域がん登録における子宮頸がん検診の検診開始年齢別、検診間隔別の有効性評価を行った。子宮頸がん検診の予後に関する健康状態を算出する検診モデルを構築し、子宮頸がん検診をすることによりどれだけ寿命が延長するか算出した。モデルの推定には広島県地域がん登録の年齢階級別罹患率、死亡率の疫学データを用いた。その結果、検診受診率 100% の場合における平均寿命（87.382 歳）は検診受診率 0% の平均寿命（87.309 歳）と比べて最大で約 1 ヶ月間延長することが算出された。また、子宮頸がん罹患率 0% の場合における平均寿命（87.523 歳）は子宮頸がん検診受診率 100% の平均寿命（87.309 歳）と比べて最大で約 3 ヶ月延長することが算出された。また、子宮頸がん罹患患者の中での検診群と非検診群とでは、13 年平均寿命に差があると算出された。

4. TIMP-1 c.T372C Genetic Polymorphism as a Possible Predictor for Acute Aortic Dissection

(TIMP-1 c.T372C 遺伝子多型による急性大動脈解離の予測可能性)

Naychov Zheko Dimitrov
展開医科学専攻 (外科学)

TIMP-1 c.T372C の SNP が大動脈瘤の発症に関与するという報告が散見されるが、急性大動脈解離との関係は不明である。

急性大動脈解離症例 119 例 (AAD 群) を対象とした後ろ向き研究である。遺伝子型に関しては、110 例の健常ボランティアを対照群として比較検討した。AAD 群および対照群 (23 例) の大動脈組織での TIMP-1 の発現を調べるため、免疫染色を行った。

C アレルと T アレルの頻度は、男性、女性ともに AAD 群と対照群との間に差を認め ($p < 0.0001$)、C アレルが AAD 群により多くみられた。

TIMP-1 の発現は、解離群で対照群と比較して有意に低く ($p = 0.0132$)、高血圧群で非高血圧群と比較して有意に低かった ($p = 0.0084$)。

以上の結果から、TIMP-1 c.T372C 遺伝子多型のうち C アレルは急性大動脈解離発症に強い関連があると考えられた。

5. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: A randomized controlled trial
(C 型慢性肝炎ゲノタイプ 1b に対するペグイントロンリバビリン療法のビタミン D 補充効果：無作為化比較試験)

横山 聡栄
創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

genotype 1 型高ウイルス量、C 型慢性肝炎患者 PEG/RBV 療法は約 50% の SVR 率で、改善させるため海外ではビタミン D を併用し、SVR 率の上昇が報告されている。今回我々は、日本人に対するビタミン D の効果を評価するため、通常の PEG/RBV 治療開始後 4 週目にウイルスが陽性の症例を、ウイルス減少量が 1log 以上か未満かで 2 群に分け、それぞれをビタミン D 群とコントロール群に無作為化割り付けした。ビタミン D は 8 週目からビタミン D 群に併用投与し、24 週目のウイルス陰性化率を評価したところ、ビタミン D 群 78.6% コントロール群 54.8% とビタミン D 群に有意に高い陰性化率であった。ビタミン D 追加の有無と IL28B 遺伝子型は HCVRNA 陰性化に

寄与していた。ビタミン D 併用は genotype 1b 高ウイルス C 型慢性肝炎患者の PEG/RBV 療法 24 週時 HCVRNA 陰性化を高める効果が期待できる。

6. Induction of *Timp1* in Smooth Muscle Cells during Development of Abdominal Aortic Aneurysms
(腹部大動脈瘤形成における、平滑筋細胞での *Timp1* 遺伝子誘導)

Batmunkh Bumdelger
創生医科学専攻 (心臓血管生理医学)

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is known to develop mainly by the increased diameter of aorta through metalloproteinases (MMPs). Although activities of MMPs are tightly regulated by the presence of tissue inhibitor of MMPs (TIMPs) and imbalances between MMPs and TIMPs may serve to fragility of arterial wall, little is known about TIMPs behavior in aneurysmal formation. Here, we utilized a murine experimental AAA model, and found that by immunohistochemical analysis, *Timp1* as and *Timp1* mRNA levels was also revealed in aortic tissue in AAA by RT-PCR. In cultured vascular smooth muscle cells (SMCs), Tumor Necrosis Factor (TNF)- α significantly activated both *Mmp9* and *Timp1* expression, and they were blocked by Jun kinase inhibitor (SP600125) in a dose-dependent manner. Interestingly, a proteasome inhibitor (MG132), which is known as an agent for inhibition of the nuclear factor-kappa B (NF- κ B), significantly inhibited the TNF- α -induced expression of *Timp1*, whereas MG132, which also works as an activator of c-Jun/AP-1 pathway, strongly increased *Mmp9*. Taken together, inflammatory cytokines, including TNF- α , may simultaneously induce MMPs and TIMPs for the remodeling of the medial layer, leading to the increased diameter of the aorta, the aneurysm.

7. Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

(脱髄型シャルコー・マリー・トゥース病患者における超音波検査による正中神経, 尺骨神経, 頸神経根の神経肥厚の検出: 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー患者との鑑別)

杉本 太路
創生医科学専攻 (脳神経内科学)

脱髄型 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の神経肥厚の程度およびその分布パターンの差異を調べ, さらに両疾患の鑑別に適した測定部位を検証した。脱髄型 CMT 患者 10 名 (23-84 歳, 女性 3 名), CIDP 患者 16 名 (30-85 歳, 女性 5 名) を対象とした。測定部位は正中神経, 尺骨神経, 頸神経根において計 24 部位選択した。測定部位毎に性別で分けた神経断面積あるいは直径の基準値を用いて, その平均 +2SD 以上を肥厚と判定し, その肥厚している部位数を enlargement site number (ESN) と定義した。末梢神経のどの測定部位も脱髄型 CMT 患者で神経肥厚を有意に認めたが ($p < 0.01$), 頸神経根では神経肥厚に差は認めなかった。両側正中神経上腕部と尺骨神経前腕近位部による ESN は脱髄型 CMT 患者 (中央値 4, 範囲 2-4) と CIDP 患者 (中央値 2, 範囲 0-4) で差を認めた ($p < 0.001$)。神経超音波検査は神経肥厚の検出に有用であり, 両疾患の鑑別に役立つことを示した。

8. RASEF is a novel diagnostic biomarker and a therapeutic target for lung cancer

(RASEF は肺癌の新たな診断マーカー及び治療標的である)

尾下 豪人
展開医科学専攻 (分子内科学)

我々は多数の肺癌臨床検体を用いた cDNA マクロアレイの結果より, Ras and EF-hand domain containing (RASEF) が肺癌において高発現しており, 正常肺組織にはほとんど発現していないことを明らかにした。si-RNA によって RASEF の発現を阻害したところ癌

細胞の増殖が抑制されたことから RASEF が肺癌細胞の増殖に重要な働きをしていることが明らかになった。非小細胞肺癌患者の病理組織標本を用いて組織マイクロアレイを行ったところ RASEF は T 因子と有意に相関していた。また多変量解析の結果, RASEF 高発現は独立した予後不良因子であった。さらに RASEF は ERK1/2 と直接結合し, その活性を促進的に調節していることがわかった。RASEF の ERK1/2 結合領域を同定し, 同部位から細胞膜透過性ペプチドを設計したところ, このペプチドは RASEF と ERK1/2 の結合を阻害し, 肺癌細胞の増殖を抑制することができた。

以上の結果から RASEF は肺癌の発生や進展に重要な役割を演じており, 新たな予後予測因子及び治療標的分子として有望と考えられる。

9. Autologous Bone-Marrow Mesenchymal Stem Cell Implantation and Endothelial Function in a Rabbit Ischemic Limb Model

(ラビット下肢虚血モデルに対する自家骨髄間葉系幹細胞移植は血管内皮機能を改善する)

三上 慎祐
展開医科学専攻 (循環器内科学)

末期の末梢動脈疾患では潰瘍や壊疽が起こる。骨髄単核球細胞移植は虚血肢に血管新生が起こり治療となる。一方間葉系幹細胞は多種の細胞に分化し得る。今回我々はラビットの下肢虚血モデルに骨髄間葉系幹細胞を移植し内皮機能の改善を検討した。ラビットを間葉系幹細胞移植群と生理食塩水を注入する対照群に分けた。Angiographic score, capillary index (capillary/muscle fiber), Laser Doppler blood perfusion index は間葉系幹細胞移植群で高値を示した。アセチルコリンに対する下肢血流反応は対照群と比較して間葉系幹細胞移植群で有意に増加し, ニトロプルシドに対する反応は両群で同等であった。NG-nitro-L-arginine の注入でアセチルコリンに対する血流は両群で同等であった。これらは NO の産生の増加による血管内皮機能の改善を示していた。