

# 広島大学医学集談会

(平成17年1月6日)

## —学位論文抄録—

1. Polycomb group gene *mel-18* regulates early T progenitors expansion by maintaining the expression of *Hes-1*, a target gene of Notch pathway (ポリコム遺伝子群 *mel-18* は, Notch シグナルの標的遺伝子である *Hes-1* の発現を維持することで, 初期 T 前駆細胞の増殖を調節する)

宮崎 正輝  
創生医科学専攻探索医科学講座 (免疫学)

ポリコム遺伝子群 (PcG) は発生・分化過程において, 細胞の運命決定維持に関与し, 転写維持機構に関与することが明らかにされている。PcG の一つである *mel-18* の遺伝子欠損マウスでは, 胸腺細胞の顕著な減少を認めるが, その原因については明らかでなかった。今回, この T 細胞分化障害が, 最も初期の T 前駆細胞の増殖過程における細胞死によるものであることを明らかにした。またこのことは, Notch シグナルを受けた後の, 標的遺伝子である *Hes-1* 遺伝子の発現維持機構の障害が原因であることを示した。以上のことから, 胸腺内にて運命決定を受けた T 細胞が, 正常な増殖をするためにはポリコム遺伝子群が必須であり, これにより多種多様な抗原を認識する T 細胞のレパトアが維持されていることが明らかとなった。

2. Effects of Genetic Ablation of *Bach1* upon Smooth Muscle Cell Proliferation and Atherosclerosis after Cuff Injury

(平滑筋増殖とカフ留置による動脈硬化に対する *bach1* 遺伝子欠失の影響)

大村 真司  
創生医科学専攻探索医科学講座 (医化学)

*Bach1* は動脈硬化に強く関わるヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の発現を調節する転写抑制因子であるが, *Bach1* の動脈硬化における機能は今明らかではない。そのため *Bach1* 遺伝子破壊 (KO) マウスから

動脈硬化発症に重要な役割を担っているマクロファージと動脈平滑筋細胞 (SMC) を単離・培養し, これらの細胞における *Bach1* の役割を検討した。

マクロファージおよび SMC における HO-1 の発現は KO 細胞で上昇していた。マクロファージの遊走能は WT, KO 間で有意差は認めなかったが, KO マクロファージの貪食能は著しく亢進していた。KO SMC の増殖能は WT SMC に比べて低下しており, 大腿動脈カフ傷害モデルにおける KO マウスの内膜肥厚の程度は野生型に比べて軽く KO マウスは抗動脈硬化性を有することが考えられた。

これらの結果により *Bach1* は炎症や動脈硬化発症に重要な役割を担っている可能性が示唆された。

3. Correlation between the single nucleotide polymorphism in the *MMP* genes and development and progression of gastric cancer (メタロプロテアーゼ遺伝子の一塩基多型と胃癌の発生・進展との関連)

1. A single nucleotide polymorphism in the *MMP-1* promoter is correlated with histological differentiation of gastric cancer (*MMP-1* プロモーター領域における一塩基多型は, 胃癌の組織学的分化に関与する)
2. A single nucleotide polymorphism in the *MMP-9* promoter affects tumor progression and invasive phenotype of gastric cancer (*MMP-9* プロモーター領域における一塩基多型は, 胃癌の進展や浸潤様式に影響する)

松村 俊二  
創生医科学専攻探索医科学講座 (分子病理学)

*MMP-1* および *MMP-9* のプロモーター領域に, それぞれ 1 G/2 G (-1607 bp), C/T (-1562 bp) の SNP が同定され, 癌など様々な疾病の発生リスクとの関連が報告された。しかし, 胃癌に関する報告は見られず, 本研究では, これら SNP と胃癌の発生リスクならびに進展における関連について検討した。

胃癌症例および年齢・性をマッチさせた非担癌対照例の末梢血液を使用した。PCR-RFLP 法およびシーケンス法にて遺伝子型を解析し、その分布と臨床病理学的事項との関連について検討した。

*MMP-1* および *MMP-9* のプロモーター領域における SNP は両群間に差はなく、胃癌の発生リスクには影響しないものの、*MMP-1* では組織学的分化度に関連が認められた。*MMP-9* では、深達度やリンパ管侵襲、ステージに関連が認められたことから (各  $p < 0.05$ )、進展における危険因子として良い指標となり得ると考えられた。

#### 4. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy

(筋強直性ジストロフィー患者における大脳白質の拡散テンソル画像)

福田 浩

展開医科学専攻病態情報医科学講座 (放射線医学)

筋強直性ジストロフィー患者の大脳白質のびまん性変化は病理学的に十分証明されていない。今回、通常の MR 画像で異常を示す white matter lesion (WML) に加え、異常の不明確な normal-appearing white matter (NAWM) についても拡散テンソル解析を行った。対象は患者19例と健常者19例である。fractional anisotropy (FA) 画像および mean diffusivity (MD) 画像を作成し、患者の WML と NAWM (前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、内包後脚、脳梁膨大部)、健常者の大脳白質における FA, MD 値を計測して比較を行った。患者では WML での異常のみならず NAWM でも健常者に比し有意な FA 低下, MD 上昇が認められた。筋強直性ジストロフィー患者では通常の MR 画像で一見正常にみえる白質組織にもびまん性の微細構造変化が存在することが示唆された。

#### 5. Histological study of articular cartilage after rotational acetabular osteotomy for hip dysplasia

(臼蓋形成不全股に対する寛骨臼回転骨切り術後関節軟骨の組織学的研究)

下垣 浩一

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (整形外科)

24羽の未成熟家兎において臼蓋形成不全股を作成した後に寛骨臼回転骨切り術を施行し、関節軟骨に関する組織学的検討を行った。

家兎の臼蓋形成不全モデルは Michelsson らの方法に準じて作成した。X線学的には、臼蓋形成不全の完成後26週で、非手術群では臼蓋形成不全および骨頭の外方化は残存し、関節裂隙の狭小化などの関節症性変化あるいは脱臼を認めた。一方、手術群では術前に比し、被覆度の著明な増加を認め、関節症性変化は認めなかった。組織学的には、非手術群においては軟骨表面の不整、剥離、滑膜組織の増生が認められた。これに対し手術群では、軟骨細胞の cloning あるいは hypercellularity が主体であった。また術後24週経過群に、臼蓋内側部と臼窩との境界部の線維組織に軟骨化生を認めた。寛骨臼回転骨切り術後に引き起こされる組織学的変化は、荷重ストレスの増大による合目的な軟骨組織のリモデリングと考えられた。

#### 6. A stylized computational model of the head for the reference Japanese male

(標準日本人男性に関する頭部領域コンピュータモデル)

山内 光利

広島大学大学院医学系研究科生理系専攻

本研究では標準日本人 (G. Tanaka (1989)) の数値データが参照されている治療用人体ファントム THRA1 型 (株式会社京都科学製) をベースにして、頭部領域コンピュータモデルを作成した。このモデルは2次関数や平面の方程式によって構成され、放射線照射実験は  $^{60}\text{Co}$  を線源として MCNP4C による放射線粒子輸送シミュレーションと TLD 素子による実測が行われた。両者の間の差の割合は約6~7%以内であった。

#### 7. Apolipoprotein E phenotype affects the malondialdehyde-modified LDL concentration and forearm endothelial function in postmenopausal women

(閉経女性におけるアポリポ蛋白 E 遺伝子多型とマロンジアルデヒドモディファイド LDL および血管内皮機能との関連性の研究)

津田 幹夫

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (産科婦人科学)

閉経女性におけるアポ E 遺伝子多型と動脈硬化関連因子であるマロンジアルデヒドモディファイド LDL (MDA-LDL) および血管内皮機能との関連性について

検討した。方法は同意の得られた閉経女性110例を対象とし、当電点電気泳動法によりアポE遺伝子多型を、ELISA法にてMDA-LDLを、プレチスモグラフィーにより血管内皮機能を測定した。なお、反応性充血による前腕血流増加反応を内皮依存性血管拡張反応の指標とした。アポE遺伝子多型によりE2 (n=12), E3 (n=71), E4 (n=27)の3群に分けて検討した。MDA-LDLはE2<E3<E4の順でE2とE4との間に有意差を認めた (p<0.05)。反応性充血による前腕血流増加反応はE2>E3>E4の順で3群間に有意差を認めた (p<0.05)。よって閉経女性におけるアポE遺伝子多型はMDA-LDLや血管内皮機能へ影響することが示された。

#### 8. Prediction of outcomes of assisted reproduction treatment using the calcium ionophore-induced acrosome reaction

(カルシウムイオノファー惹起精子先体反応率を利用した生殖補助治療の結果の予想)

香月孝史

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (産科婦人科学)

精子先体反応率 (AR) が完全受精障害の発生や妊娠を推定するためのよい指標となるか検討した。1997年~2002年に行ったIVF 133名, ICSI 72名, HIT 245名, IUI 61名を対象とした。方法はCa ionophore A23187により先体反応を惹起し、hoechst33258とFITC-PSAの2重蛍光染色を行った。ARは完全受精障害を推定することにおいて一般精液検査とは独立した因子であった (cut off値21%)。IVF, IUI+HITでの妊娠の推定も同様にARは独立していた (26%, 22%)。IVFでは, AR21%以上の場合, 未満に比べ完

全受精障害の発生率は有意に低く, 受精率, 妊娠率は有意に高値であった。21%未満の場合はICSIも考慮する必要があるが, 21%以上で初回の体外受精でICSIを行う必要はない。

#### 9. Expression of human kallikrein 7 (hK7/SCCE) and its inhibitor antileukoprotease (ALP/SLPI) in uterine endocervical glands and in cervical adenocarcinomas

(正常子宮頸管腺・子宮頸部腺癌におけるhK7/SCCE及びその阻害因子ALP/SLPIの発現)

田秀栄

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (産科婦人科学)

本研究は子宮頸部腺癌70例, 正常子宮頸管腺13例を対象として, KLK7とALPの免疫組織化学的発現を検討し, KLK7とその特異的阻害因子ALPが子宮頸部腺癌の発生や進展についての役割を考察した。

正常子宮頸管腺と比較して子宮頸部腺癌におけるKLK7の発現は有意に高率であった, 一方, 子宮頸部腺癌におけるALPの発現は有意に低率であった。KLK7とALPの発現状態は逆相関する傾向が認められた。子宮頸部腺癌について, KLK7とALPの発現状態は臨床進行期, 組織分化度, リンパ節転移との有意な相関は認められなかった。生存分析では, 臨床進行期とリンパ節転移陽性が予後不良因子となった。しかし, KLK7とALPの発現状態と生存率との関連が認められなかった。

これらの結果より, KLK7の発現増加とALPの発現低下が正常子宮頸管腺上皮の癌化に寄与しているものと思われた。