第521回　広島大学医学集談会：発表なし

第３２回　広島大学大学院医歯薬学総合研究科発表会（医学）

（平成22年1月7日）

1. Quantitative Analysis of Peripheral Benzodiazepine Receptor in Human Brain using Positron Emission Tomography with [^{11}C] AC-5216

（末梢性ベンゾジアゼピン受容体測定用放射性リガンド［^{11}C］AC5216の定量法の検討）

三好美智恵
創生医科学専攻病態探究医科学講座
（脳神経内科学）

【目的】末梢性ベンゾジアゼピン受容体（PBR）の増加は活性型ミクログリアの増加を反映すると考えられており，PBR リガンドを用いた研究が神経変性疾患等を対象に行われている。本研究では，新たに開発された新規 PBR リガンド［^{11}C］AC-5216のヒト脳における定量法を検討した。

【方法】男性健常者12名を対象に，［^{11}C］AC-5216静注後90分間のダイナミック PET 測定を行った。動脈血入力関数を用いた非線形最小二乗法（NLS 法）による動態解析により受容体結合能（BP_{ND}）と総分布容積（V_T）を求めた。

【結果】BP_{ND} は視床で最も高く（4.6 ± 1.0），基底核で最も低かった（3.5 ± 0.7）。V_T と BP_{ND} は同様の脳内分布を示したが，非特異的分布容積（V_{ND}）の個人差が大きいため BP_{ND} と V_T の間には有意な相関はみられなかった。

【結論】V_{ND} の個人差のため，［^{11}C］AC-5216の定量評価には V_T よりも BP_{ND} が適している。

2. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria

（慢性蕁麻疹患者において凝固線溶系および炎症マーカーは病勢と相関する）

高萩　俊輔
創生医科学専攻探索医科学講座
（皮膚科学）

【背景】近年，慢性蕁麻疹患者で凝固系が亢進していることが示唆されている。

【方法】慢性蕁麻疹患者（82例）およびその他の蕁麻疹患者（37例）の血漿 FDP，D-dimer，血清 CRP を測定し，慢性蕁麻疹患者では自己血清皮内テストの結果，皮疹の重症度，疾患活動性との関係について検討した。

【結果】慢性蕁麻疹患者の35% で D-dimer が高値を示し，その多くで FDP, CRP の上昇も認められた。他の蕁麻疹の病型では一部の症例で同様の上昇が認められた。慢性蕁麻疹でのこれらの値は皮疹の重症度と相関し，個々の症例においては症状の改善時に低下し，症状の悪化時には上昇した。特に FDP は正常範囲内でも病勢と共に推移した。一方，自己血清皮内テストの結果はこれらの検査値には関連しなかった。

【結論】慢性蕁麻疹の病態に凝固線溶系が関与し，血漿 FDP，D-dimer，血清 CRP 値により蕁麻疹の疾患活動性を評価できる可能性がある。

3. Pouchitis disease activity index (PDAI) does not predict patients with symptoms of pouchitis who will respond to antibiotics

（Pouchitis disease activity index（PDAI）では抗生剤に治療効果を示す回腸嚢炎症例を予測できない）

香山　茂平
展開医科学専攻病態制御医科学講座
（外科学）

潰瘍性大腸炎に対する回腸肛門吻合術を受けた患者の術後排便異常に対する治療方針を選択する際に PDAI のみで十分かを評価した。回腸肛門吻合術が施行された70例を対象とし，PDAI 値と抗生剤に対する反応性の２つの指標で患者を分類。PDAI 値が７以上の際には回腸嚢炎と診断。PDAI 値が７未満でも抗生剤が奏功した症例は treatment responder not diagnosed by PDAI（TR-NDPDAI）と定義。PDAI が７未満で，抗生剤非奏功例を irritable pouch syndrome（IPS）とした。70症例中16症例（22.9%）

が回腸嚢炎。12例は TR-NDPDAI。7例は IPS。2つの指標を用い患者を分類することで，回腸肛門吻合術後の有症状患者の診断には PDAI のみでは十分といえず，PDAI 値が7未満の患者の中にも抗生剤治療が有効な症例が存在することが示された。

4. Sadness enhances the experience of pain via neural activation in the anterior cingulate cortex and amygdala
（悲しみは前帯状皮質と扁桃体の神経活動を介して痛み体験を増強する）

吉野　敦雄
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
（精神神経医科学）

痛み感覚は認知や情動などの様々な要因の影響を受ける。悲しみが痛み体験を増強させることが明らかになっているが，両者の関連について脳機能の観点から検討は行われていない。われわれはこの関連について，主観的痛み評価および fMRI を用いた脳機能評価により検討を行った。情動誘発刺激として表情刺激（悲しみ，中性，幸せ）を用いた。ランダムに選択された1種類の表情刺激を5秒間呈示し，呈示開始1～3秒後でランダムに痛み刺激を単発与える試行を繰り返し行った。主観的痛み評価は，悲しい時の方が幸せな時より有意に高かった。また悲しい時の痛み刺激では，前帯状皮質でより強く活動しており，さらに前帯状皮質と扁桃体は強く連結していることがわかった。すなわち悲しみは，扁桃体から前帯状皮質への痛み信号の増強作用によって，痛み閾値を下げる可能性が考えられた。本研究は痛みへの情動の関与を脳科学的に理解する上で，大変重要と考えられた。

5. Analysis of syndecan-1 and TGF-β expression in the nasal mucosa and nasal polyps
（鼻粘膜，鼻ポリープにおける syndecan-1，TGF-βの発現の検討）

呉　奎真
展開医科学専攻病態制御医科学講座
（耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学）

syndecan とは膜内在性のプロテオグリカンファミリーである。鼻科領域において syndecan -1 の発現を報告した文献は無く，syndecan -1 の鼻粘膜や鼻ポリープにおける発現の有無および TGF-βとの関連を検討した。また，syndecan-1 及び TGF-βの発現量の違いを定量 PCR 法にて評価した。免疫染色では，鼻粘膜および鼻ポリープにおいて syndecan -1 の発現を認め，TGF-βと局在が一致した。定量 PCR では，鼻粘膜より鼻ポリープの syndecan-1，TGF-βの mRNA 量が多かった。syndecan -1 の働きに関しては不明な部分も多い。TGF-βとの局在の一致により鼻粘膜や鼻ポリープ上でのサイトカインとの関連についても示唆された。また，定量 PCR の結果より，鼻ポリープでは syndecan-1 の切り離しにより感染の増悪が引き起こされた可能性が示唆された。

6. Productive cough is an independent risk factor for the development of COPD in former smokers
（咳痰症状は既喫煙者の COPD 発症の独立した危険因子である）

山根　　高
医歯薬総合研究科博士課程展開医科学専攻
（第二内科）

【背景・目的】咳・痰症状が慢性閉塞性肺疾患（COPD）発症の危険因子か否か明確でない。この点について日本人男性において明らかにする目的で本研究を実施した。

【方法】肺機能が正常かつ呼吸器疾患を有しない783人の男性が登録された。非喫煙群［n = 178］，症状なし群［咳・痰症状のない喫煙者 n = 536］，症状あり群［咳・痰症状がある喫煙者 n = 69］の3群に分けた。COPD 発症率，COPD 発症のハザード比について解析を行った。

【結果】平均観察期間 33.6 ± 20.4 ヵ月の間に COPD を発症したのは19人であった。症状あり群における COPD 発症率は，症状なし群に比べて有意に発症率が高かった。COPD 発症に対する多変量解析を行い，対象者全体と既喫煙者では咳・痰症状が有意な危険因子であったが，現喫煙者では有意ではなかった。

【結論】咳・痰症状の存在は，日本人男性における COPD 発症の独立した危険因子であった。

7. Association between visceral adiposity and atherosclerosis
（腹部内臓脂肪蓄積と動脈硬化の関連について）
1) Visceral fat accumulation as a predictor of coronary artery calcium as assessed by

multislice computed tomography in Japanese patients
（日本人患者におけるマルチスライス CT により評価した冠動脈石灰化予知因子としての内臓脂肪蓄積）

2) The impact of visceral adipose tissue and high-molecular weight adiponectin on cardio-ankle vascular index in asymptomatic Japanese subjects
（日本人の無症候性健診受診者を対象とした内臓脂肪組織と高分子量アディポネクチンが CAVI に及ぼす影響）

大橋　紀彦
展開医科学専攻病態情報医科学講座
（循環器内科学）

メタボリック症候群の上流因子である腹部内臓脂肪蓄積と動脈硬化の関連について検討を行った。虚血性心疾患ないし疑診例において，腹部内臓脂肪面積の増加は冠動脈石灰化の存在に対して，年齢，BMI，腹囲，高血圧，糖尿病，LDL コレステロールで補正後も独立した予測因子であった。さらに ROC 解析の結果，冠動脈石灰化の存在を予測する腹部内臓脂肪面積のカットオフ値は男性 116 cm^2，女性 82 cm^2 で，それに相当する腹囲はそれぞれ 87.7 cm，82.6 cm であった。次に，健診受診者を対象として腹部内臓脂肪面積および高分子量アディポネクチンと早期動脈硬化の指標である cardio-ankle vascular index（CAVI）との関連について検証した。多変量解析の結果，年齢，腹部内臓脂肪面積，高分子量アディポネクチン，HOMA 指数が CAVI 値を規定する独立した因子であった。以上より，腹部内臓脂肪の蓄積はメタボリック症候群における主要な動脈硬化の要因であることが示唆された。

8. Functional brain imaging study of self-referential cognitive processing in depression
（うつ病の自己認知に関する脳機能画像研究）

吉村　晋平
創生医科学専攻先端医療開発科学講座
（精神神経医科学）

うつ病は抑うつ気分に加えて，様々な認知の特徴を示す疾患である。特に自己に対するネガティブな認知は抑うつ気分と関連する。本研究ではうつ病患者の自己に対するネガティブな認知と関連する脳機能を検討することを目的とした。研究１では健常者対象に情動刺激を用いた自己関連づけ課題を行い，課題遂行中の脳機能を fMRI を用いて測定した。健常者では内側前頭前野は自己に関連した認知処理で活動亢進がみられ，腹側前帯状回はネガティブな刺激の自己関連付けのみで活動亢進がみられた。このことから，研究１で作成した自己関連づけ課題の妥当性が検証された。研究２ではうつ病患者と健常者を対象とした。課題は研究１と同様のものを用い，課題遂行中の脳活動を fMRI で測定した。その結果，内側前頭前野と腹側前帯状回の機能異常がうつ病患者のネガティブな自己関連付けと関連することが明らかになった。

9. Histological and biomechanical study of impacted cancellous allografts with cement in the femur：a canine model
（人工股関節再置換時の大腿骨側において，セメントを併用した同種海綿骨移植術の組織学的ならびに力学的検討　ー犬モデルを用いてー）

大本　修
展開医科学専攻病態制御医科学講座
（整形外科学）

人工股関節再置換術時の大腿骨側の骨欠損に対する手技として，従来 long stem をセメントあるいはノンセメントで置換する方法が主として行われてきたが，骨欠損の改善は得られず必ずしも満足する結果は得られていない。1993 年，Impacted cancellous allograft with cement 法が開発され，良好な短期臨床成績が得られている。しかしながら，本法において移植された同種骨について力学的ならびに組織学的に検討を加えた報告は少なく，また骨形態計測による移植同種骨の置換過程についての評価を行った報告はない。そこで，犬モデルを用いて，骨形態計測を用いて定量的，経時的な組織学的検討および術後８週での力学的検討を行った。

術後１年までの経時的な骨形態計測による組織学的検討から，同種骨の自家骨への置換は，長軸方向では大腿骨中枢側から末梢側へ，水平方向には母床皮質骨側からセメント深層へ進行し，術後１年でほぼ完了した。術後８週での力学的検討からは，本法においては骨欠損のないセメント固定群と同等の荷重伝達が得られた。

10. Suppression of hepatocellular carcinoma after rat liver transplantation by FTY720, a sphingosine-1-phosphate analog
（S1P アナログによる肝移植後肝癌再発の抑制）

艮　雄一郎
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
（外科学）

【背景】HCC 患者の肝移植後成績は移植基準導入で改善しているが再発は重大な課題である。近年開発の免疫抑制薬 FTY720 は S1P アナログで免疫抑制効果や抗腫瘍効果を有することが示されている。

【方法】ラット HCC で S1P 受容体発現や FTY720 による同受容体の変化を検討した。FTY720 による遊走・増殖能への影響や MAPK 活性化の変化を確認した。HCC モデルに肝移植を行い FTY720 投与群と非投与群で生存日数や再発の有無を比較した。

【結果】S1P1 と S1P3 が発現しており，FTY720 は S1P1 発現を抑制した。S1P で遊走・増殖能，MAPK リン酸化が亢進し，FTY720 投与で抑制された。肝移植モデルでは FTY720 投与で HCC 再発は抑制され，非投与群と比較し有意な生存延長がみられた。

【結語】FTY720 は HCC に対する肝移植で抗腫瘍活性を有する免疫抑制療法となる可能性が示唆された。

11. Acceleration of skeletal muscle regeneration in a rat skeletal muscle injury model by local injection of human peripheral blood-derived CD133-positive cells
（ラット骨格筋損傷モデルにおけるヒト末梢血由来 CD133 陽性細胞移植の筋再生促進）

史　　明
展開医科学専攻病態制御医科学講座
（整形外科学）

【目的】本研究では，ラット骨格筋損傷モデルに対し血管内皮前駆細胞を含む分画であるヒト末梢血由来 CD133 陽性細胞を筋損傷部局所に移植することによる血管再生を介した骨格筋再生促進が可能であるかを検討した。

【方法】免疫不全ラット前脛骨筋切離モデルに 1×10^5 個の C D133, MNC, PBS をそれぞれ移植し，評価を行った。移植後 1，4 週の肉眼的評価、組織学的な血管・筋再生の評価，および筋収縮力を測定した。

【結果】移植後 4 週においては CD133 群で瘢痕組織形成が有意に抑制され，損傷部横断像による血管数は有意に増加していた。筋収縮力は健側の約 90% まで回復していた。また，ヒト特異抗体を用いた免疫組織染色によりヒト由来 CD133 陽性細胞の血管内皮及び筋細胞への分化が確認された。

【結語】本研究により CD133 陽性細胞の筋再生促進効果が証明された。保存療法では十分な回復が困難な損傷に対する自己細胞を用いた新たな再生療法となる可能性を秘めていると考える。

12. Induction of apoptosis in the synovium of mice with autoantibody-mediated arthritis by the intraarticular injection of double-stranded microRNA-15a
（関節炎マウスにおける合成 micro RNA-15a 関節内投与による滑膜アポトーシス誘導）

永田　義彦
展開医科学専攻病態制御医科学講座
（整形外科学）

microRNA（miRNA）は non-coding RNA で，その発現異常が発癌等様々な疾患に関与していることが明らかとなり，miRNA-15a（miR-15a）の発現は Bcl-2 抑制を介しアポトーシスを誘導すると報告された。一方，関節リウマチ滑膜での Bcl-2 発現上昇が報告されており，miR-15a 関節内注射の滑膜アポトーシス誘導効果を検討した。関節炎マウス膝関節に，FAM 標識した合成 miR-15a をアテロコラーゲンと混和し注射した（実験群）。対照群は，コントロール siRNA を同様に注射した。24 時間後の滑膜では，実験群で細胞内に FAM 蛍光が観察され，miR-15a 発現は，対照群に比べ上昇し，Bcl-2 発現は低下していた。3 日後の滑膜では実験群でアポトーシスを示す active-caspase3 発現が上昇していた。関節炎疾患に対する合成 miRNA 関節内投与が新たな治療方法と成りうる可能性が示された。

13. Evaluation of gastric motility by ultrasonography
（超音波検査による胃運動機能の評価）

1) Relation between histologic gastritis and gastric motility in Japanese patients with functional dyspepsia: evaluation by trans-

abdominal ultrasonography
（日本人の機能性胃腸症患者における組織学的胃炎と胃運動の関係：超音波検査による評価）

2) Ecabet sodium induces neuronal nitric oxide synthase-derived nitric oxide synthesis and gastric adaptive relaxation in the human stomach
（Ecabet sodium は神経性の NO 産生酵素由来の NO 産生とヒトの胃受容性弛緩を促進する）

松本　善明
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】*Helicobacter pylori*（*H. pylori*）感染の Functional dyspepsia（FD）への関与は少ないとされる一方、鳥肌胃炎では除菌により症状が改善し，胃炎の種類や程度によって胃運動への影響が異なることが示唆される。また，FD に胃適応性弛緩の異常が関与し，Ecabet sodium（ES）は動物実験において胃の弛緩作用があることが指摘されているが，ヒトでの報告はない。

【検討 1】組織学的胃炎スコアと液体食負荷時の体外式超音波胃運動スコアを比較検討し，*H. pylori* 感染による単核球浸潤は前庭部胃運動を抑制する可能性が示唆された。

【検討 2】体外式超音波や内圧測定によってヒトにおいても ES が胃適応性弛緩に作用することが示された。

【結語】体外式超音波検査を用いた胃の運動機能は組織学的胃炎や ES 内服との関連を認め，胃運動機能に関与する病態の解明に有用である事が示唆された。

14. Diagnostic examination for colorectal disease using ultrasonography
（体外式超音波検査を用いた大腸疾患診断）

1) The usefulness of transabdominal ultrasound for the diagnosis of lower gastrointestinal bleeding
（下部消化管出血における体外式超音波検査の有用性）

2) Predicting the clinical response to cytapheresis in steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis using contrast-enhanced ultrasonography
（造影超音波検査を用いたステロイド抵抗性・依存性潰瘍性大腸炎に対するアフェレーシス療法の治療効果予測）

山口　敏紀
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】下部消化管出血における体外式超音波検査の有用性と造影超音波検査を用いたステロイド抵抗性・依存性潰瘍性大腸炎に対するアフェレーシス療法の治療効果予測について検討した。

【検討 1】下部消化管出血に対して体外式超音波検査を行い，その描出能，診断能について検討を行った。直腸を除く下部消化管出血に対して高い描出能，診断能を示した。

【検討 2】超音波造影剤を用いた造影超音波検査をアフェレーシス療法施行予定のステロイド抵抗性・依存性潰瘍性大腸炎に対して行い，腸管壁の血流パターンを評価した。アフェレーシス療法で改善した群と改善しなかった群とを比較検討したところ，2 群間で造影パターンに有意差を認めた。

【結語】下部消化管出血の描出，診断において体外式超音波検査は有用であった。ステロイド抵抗性・依存性潰瘍性大腸炎に対するアフェレーシス療法の治療効果予測において造影超音波検査はその一助となることが示唆された。

15. Novel diagnostic examination for early gastric cancer
（早期胃癌に対する新しい診断法）

1) Evaluation and validation of computed virtual chromoendoscopy in early gastric cancer
（早期胃癌における画像強調イメージングの有用性に関する検討）

2) Usefulness of endoscopic ultrasonography in determining the depth of invasion and indication for endoscopic treatment of early gastric cancer
（超音波内視鏡検査による早期胃癌の深達度診断と内視鏡治療適応決定に関する検討）

毛利　律生
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】早期胃癌における画像強調イメージングの有用性，EUS による胃癌の深達度診断と内視鏡治療適応決定に関して検討した。

【検討 1】Flexible spectral Imaging Color Enhancement (FICE) は RGB 信号から分光反射率を推定し，内視鏡画像の再構成を行う技術である。早期胃癌識別のため最適な波長として波長 530 nm を特定し，FICE 観察による早期胃癌の視認性向上を認め，視認性と血管密度との相関性を示した。

【検討 2】EUS による胃癌の深達度診断は有用であった。内視鏡治療を行った EUS-M，EUS-M/SM border（第3層の低エコーの突出が 1 mm 未満のもの）症例は全例深部断端陰性だった。

【結語】本研究では FICE 観察は通常観察に比較し早期胃癌の病変境界の明瞭化に有用であり，また EUS は胃癌の深達度診断・治療方針決定に有用であることを明らかにした。

16. Clinical significance of diagnosis based on pit and microvessel architecture of colorectal tumors
（大腸腫瘍の腺口形態及び微小血管構築に基づく診断の臨床的意義）

1) Clinical significance of type V(I) pit pattern subclassification in determining the depth of invasion of colorectal neoplasms
（大腸腫瘍の深達度診断において V_I 型 pit pattern を亜分類することの臨床的重要性）

2) Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors
（大腸腫瘍に対する NBI 拡大観察で組織型・深達度が予測できる）

金尾　浩幸
広島大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程
創生医科学専攻

【目的】pit pattern 診断と NBI を用いた拡大内視鏡観察の大腸腫瘍の質的診断における臨床的有用性を検討した。

【対象・方法】（検討 1）V_I 型 pit pattern を呈する大腸腫瘍を細分類し，組織型・深達度との関係を含めその臨床的意義を検討した。（検討 2）NBI 拡大観察で，pit 様構造に加えて微小血管構築を評価することが大腸腫瘍の質的診断に有用かどうか検討した。

【結果】（検討 1）V_I 型 pit pattern の細分類は腺腫～ SM 1000 μm 未満癌の指標として有用であった。（検討 2）NBI 拡大観察による pit 様構造と微小血管構築を総合評価した分類は，大腸腫瘍の組織型や深達度の予測に有用であった。

【結語】今回提唱した V_I 型 pit pattern 細分類と NBI 拡大所見分類は大腸腫瘍の質的・量的診断に有用であった。