

第522回 広島大学医学集談会：発表なし

第33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2月4日）

1. Clinical application of measurement of endothelial function: standardization of flow-mediated vasodilation of the brachial artery

（血管内皮機能測定の意味：血流依存性血管拡張反応（flow-mediated vasodilation; FMD）測定の標準化へ向けての検討）

曾我 潤子

展開医科学専攻病態情報医科学講座
（循環器内科学）

動脈硬化の発症から血管合併症の予防、さらに治療戦略を立てる上でも血管内皮機能を評価することは重要である。従って、血管内皮機能を正確に測定することは临床上非常に重要であり、測定法の標準化が必要である。非侵襲的であり、最も頻用されている flow-mediated dilation (FMD) をまず標準化すべきであると考えられる。今回、FMD の標準化へむけて、1) FMD 測定時の体位の影響について、2) FMD と大動脈のステイフネスの指標でもあり心血管疾患の予後規定因子の一つといわれている Augmentation index (AI) との関連を検討した。座位での測定でも通常の測定体位である臥位での測定と同等の結果が得られた。座位でも測定可能であり、測定スペースが少なくすむなどの汎用性につながる可能性がある。また、FMD と AI は有意な相関を示した。FMD は大動脈のステイフネスを反映する可能性が示唆された。これらの検討は、FMD を用いた血管機能測定の標準化の際に、有用な知見となることが期待される。

2. Intraperitoneal pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in patients undergoing abdominal surgery

（腹部手術を受けている患者の体中のメロペネムの腹膜内薬物動態学と薬力学的目標達成）

曾我 祐一郎

展開医科学専攻病態制御医科学講座
（外科学）

【目的】腹部手術下の患者のメロペネムの腹腔内動態学を評価し、最適な投与量を決定する。

【対象】炎症性腸疾患手術症例 8 例。

【方法】メロペネム 500 mg を麻酔導入時に 30 分かけて点滴静注し、投与終了時、その後 1 時間毎に計 7 回、血液と腹水を採取した。

【結果】抗菌薬濃度は、投与終了直後に血中濃度はピークに達し、腹水中濃度は少し遅れてピークに達した。腹水移行率は 0.92 ± 0.14 だった。

【最適投与量の検討】母集団薬物動態から 10,000 例の腹水中濃度を推定し、臨床分離株 MIC 分布データにて投与法の目標 $T > MIC$ の達成率を評価した。投与時間は 30 分に固定し、500 mg の 8、12 時間毎投与、1000 mg の 8、12 時間毎投与の 4 通りで評価した。

【検討結果】75% 以上の達成率で殺菌的に作用した投与法は、500 mg の 8 時間毎投与と 1000 mg の 8 時間毎投与だった。

【結語】メロペネムの腹水移行率は 0.92 ± 0.14 で腹水中への良好な移行性を示した。最適投与量は 500 mg の 8 時間毎投与か 1000 mg の 8 時間毎投与であると考えられた。

3. Immunological property of antibodies against *N*-glycolylneuraminic acid epitopes in cytidine monophospho-*N*-acetylneuraminic acid hydroxylase-deficient mice

（シチジンーリン酸 *N*-アセチルノイラミン酸水酸化酵素欠損マウスにおける抗 *N*-グリコリルノイラミン酸抗体の免疫学的特性）

田原 裕之

創生医科学専攻先進医療開発科学講座
（外科学）

N-グリコリルノイサミン酸 (NeuGc 抗原) はヒトを除く全ての哺乳類に分布するため、プターヒト間異種移植では NeuGc 抗体性拒絶反応が生じる可能性がある。我々は NeuGc 欠損マウス (CMAH^{-/-} マウス) を用いて NeuGc の免疫学的特性を解析した。

まず Wild type *CMAH*^{+/+} マウスにおける NeuGc 発現臓器・細胞を同定し、NeuGc 抗体産生 *CMAH*^{-/-} マウスモデルを確立した。NeuGc を発現する *CMAH*^{+/+} マウス細胞に対する NeuGc 抗体の細胞傷害性が *in vitro*, *in vivo* において証明された。さらに *CMAH*^{+/+} マウスから *CMAH*^{-/-} マウスへの脾島移植では NeuGc 抗体性拒絶反応が生じた。一方、*CMAH*^{+/+} マウスから *CMAH*^{-/-} マウスへの心臓移植では拒絶反応は認めなかった。プターヒト間異種脾島細胞移植においては、NeuGc 抗体性拒絶反応が生じる可能性が示唆された。

4. Carcinogenesis and cellular immortalization without persistent inactivation of p16/Rb pathway in lung cancer
(p16/Rb 経路の恒常的不活化を伴わない肺癌の癌化不死化機構)

Arifin MARINA
創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座
(ゲノム応答研究分野)

Existence of cancer stem cells (CSCs) is still hypothetical and their practical marker is not available yet in lung cancer. To verify the possible existence of CSCs and find their markers in lung cancer, we compared the p16/Rb and telomerase status in 83 lung cancer tissues and 15 lung cancer cell lines, since inactivation of p16/Rb pathway is considered to be a prerequisite for normal somatic cells to become immortal cancer cells. We found that half of 14 adenocarcinoma tissues with high telomerase activity and 3 adenocarcinoma cell lines examined likely lacked persistent inactivation of p16/Rb. Such cell lines showed higher colony formation capacity in soft agar compared with inactivated ones with similar growth rate, and interestingly, *PROM1* (CD133) was highly expressed in one of them. Therefore, we propose that high telomerase expression without p16/Rb aberration may be the possible marker of cancer stem cells or stem cell origin in lung cancers.

5. Elevated intraocular pressure, optic nerve atrophy, and impaired retinal development in ODAG transgenic mice

(高眼圧, 視神経萎縮, 網膜分化異常を呈する ODAG トランスジェニックマウス)

佐々木崇暁
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(視覚病態学)

ODAG (*O*cular *d*evelopment-*a*ssociated *g*ene, *GATADI*) は、マウス眼球では、胎生 13 日目から生後 6 日目まで高発現を示すが、生後 10 日以降、発現は消失する。眼球発生における *ODAG* の生物学的機能解析のため、視細胞特異的プロモーターを用い、*ODAG* トランスジェニックマウス (以下 *ODAG Tg*) を作製した。*ODAG Tg* は、生後 7 週頃より眼球が徐々に巨大化し、眼球突出を呈した。*ODAG Tg* の網膜は、分化異常および菲薄化し、視神経は狭細化していた。*ODAG Tg* の平均眼圧は、野生型に比べ有意に高値を示した。*ODAG* 結合蛋白質として、Rab6-GTPase activating protein (Rab6-GAP), およびその基質である Rab6 を同定した。*ODAG* の発現制御は、Rab6/Rab6-GAP 経路を介し、眼球発生に重要であることが示された。

6. Comparison of immunohistochemical assays and reverse transcription real-time polymerase chain reaction for analyzing status of hormone receptors in human breast carcinoma
(ヒト乳癌のホルモンレセプター解析における免疫組織化学的検索と逆転写リアルタイム polymerase chain reaction 法の比較)

尾田 三世
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(外科学)

【目的】乳癌のホルモンレセプターの発現評価はホルモン療法適応の決定に重要である。そこで定量性のある real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) 法を用いて estrogen receptor (ER) と progesterone receptor (PgR) を評価し、免疫組織化学染色 (IHC) 法と比較し有用性を検討した。

【方法】女性乳癌 163 例を対象とした。IHC 法は DAKO 社, Ventana 社, BioGenex 社の自動免疫染色装置を用いた。RT-PCR 法は ER 及び PgR と glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) のコピー数の比で評価した。

【結果】3社の IHC 法において RT-PCR 法の共通の cut off 値が設定でき、高い一致率と有意な相関を認めた。

【結論】RT-PCR 法は乳癌のホルモンレセプター解析法として有用である。

7. Aldosterone synthase (CYP11B2) C-344T polymorphism affects the association of age-related changes of the serum C-reactive protein (アルドステロン合成酵素 CYP11B2 の C-344T 遺伝子多型は年齢依存性に变化する血清 CRP 値に影響する)

沖 健司

展開医科学専攻病態制御医科学講座
(分子内科学)

アルドステロンは高血圧や炎症を介し動脈硬化に影響する。本研究の目的は、アルドステロン合成酵素 (CYP11B2) の遺伝子多型 C-344T と血圧や CRP の関連を検討することで、高齢者ほどこの遺伝子多型の影響を受けやすいため、多型間での加齢に伴う血圧や CRP の変化を評価した。

対象は、2004 年の医学調査を受診した日系米人 398 名 (TT:178 名, TC:164 名, CC:56 名) である。多型間で、性別、年齢、血圧、血清 CRP 値に有意差を認めなかった。各群での年齢と血圧および CRP の回帰係数を比較すると、血圧の回帰係数は各群間で有意差を認めなかったが、CRP は CC genotype での回帰係数が有意に高かった ($p=0.028$)。

CC genotype では、血圧を介さず、年齢とともに変化する CRP の上昇が顕著であり、CC genotype は炎症を介し動脈硬化の発症や進展に影響することが示唆された。

8. Increased leukocyte Rho kinase (ROCK) activity and endothelial dysfunction in cigarettes smokers.

(喫煙は、白血球 Rho キナーゼ (ROCK) 活性を亢進し、血管内皮機能を障害する。)

日高 貴之

展開医科学専攻病態情報医科学講座
(循環器内科学)

喫煙による動脈硬化の進展の詳細な機序は明らかで

ない。喫煙者における末梢血内白血球 ROCK 活性を測定し、血管内皮機能との関係を検討することである。14名の男性喫煙者と15名の非喫煙健常男性を対象とした。ROCK 活性測定は Western blot 法を用いて行った。血管内皮機能は上腕動脈の血流依存性血管拡張反応 (FMD) を計測し評価した。尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 排泄量の測定を行った。FMD は喫煙群で低下し、ROCK 活性、尿中 8OHdG 排泄量は喫煙群で上昇していた。ROCK 活性と収縮期血圧との間に単相関が認められた。多変量解析の結果、喫煙が ROCK 活性上昇に関与する独立した因子であった。ROCK 活性と FMD との間に逆相関が認められた。本研究により喫煙による ROCK 活性の亢進が血管内皮機能障害に関与していることが示唆された。

9. CD133⁺ cells from human peripheral blood promote corticospinal axon regeneration (ヒト末梢血由来 CD133 陽性細胞は皮質脊髓路の軸索再生を促進する)

山本りさこ

展開医科学専攻病態制御医科学講座
(整形外科学)

ヒト末梢血由来 CD133 陽性細胞移植によるニューロンの軸索再生効果および軸索伸長を促進する因子について脳・脊髓器管共存培養法を用い検討した。脳・脊髓器管共存培養は、出生3日目のSDラットから採取した知覚運動野の脳皮質と縦裂した胸髄を接触させて作製した。PBS 群、 1×10^4 個の CD133 陽性細胞を移植した CD133 群、同数の細胞を脳・脊髓を静置したメンブレン外の培養液中に移植した CD133-UM 群を作製した。脳皮質から脊髓内へ伸長した軸索を DiI で染色し軸索数を計測すると、CD133 群で PBS 群および CD133-UM 群に対して有意に再生軸索数が多かった。CD133 群では細胞移植後3日目と7日目の脊髓における血管内皮増殖因子 (VEGF) mRNA の発現が有意に亢進していた。CD133 陽性細胞移植により皮質脊髓路の軸索伸長が促進され、脊髓の VEGF 発現亢進の関与が示唆された。

10. Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma

(高齢者における C 型肝炎ウイルス関連肝細胞癌

の臨床病理学的特徴)

三木 大樹

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)

近年、高齢の C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染者からの肝細胞癌 (HCC) 発生が増えている。肝線維化進展に伴う肝発癌率上昇は周知の事実だが、肝発癌に与える加齢の影響は明確ではない。高齢者の HCV 関連 HCC の特徴を明確にするため、HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陽性の HCC 患者 693 例を診断時 70 歳未満の若年群と 70 歳以上の高齢群に分け、臨床病理学的特徴を比較した。次に、肝発癌に関わり得る他の因子 (HBc 抗体陽性, HCV-RNA 陰性, IFN 治療歴, 飲酒歴) を有する症例を除く 337 例で両群を比較した。いずれの検討でも、高齢群では若年群に比して背景肝の線維化が有意に軽度であった。より高年齢で HCV 感染したと推測される症例では、肝線維化が軽度にもかかわらず、肝発癌までの期間が短かった。加齢も肝発癌の重要な危険因子であり、高齢の HCV 感染者では線維化の程度にかかわらず、肝発癌高危険群として認識する必要がある。

11. Chondroitinase ABC promotes corticospinal axon growth in organotypic cocultures

(器官共存培養系においてコンドロイチナーゼ ABC は皮質脊髄路の軸索伸長を促進する)

中前 稔生

展開医科学専攻病態制御医科学講座
(整形外科科学)

【目的】本研究の目的は、脳・脊髄器官共存培養系を用いて、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) 分解酵素であるコンドロイチナーゼ ABC (ChABC) の投与による軸索再生効果について検討することである。

【方法】脳・脊髄器官共存培養系は SD ラットからスライスした脳皮質と胸髄を切り出し接触させ 2 週間共存培養し作成し、培養中、培地または ChABC を投与した。免疫組織学的評価として CSPG の発現を評価した。また DiI で軸索を標識し脳皮質から脊髄へ伸長した軸索の本数を計測した。

【結果】免疫組織学的評価では ChABC を投与することで CSPG の発現は抑制された。軸索伸長は

ChABC を投与することで有意に促進された。

【考察】ChABC を投与することにより CSPG の発現は抑制され、軸索伸長は促進された。ChABC 投与は脊髄再生の有効な治療法の 1 つと考えられる。

12. Serial analysis of gene expression of esophageal squamous cell carcinoma: ADAMTS16 is up-regulated in esophageal squamous cell carcinoma

(Serial analysis of gene expression 法を用いた食道扁平上皮癌の解析: 食道扁平上皮癌において ADAMTS16 の発現は亢進している)

坂本 直也

創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座
(分子病理学)

SAGE 法は網羅的遺伝子発現解析法の一つであり、新規癌関連遺伝子の同定に有用な方法である。本研究では食道扁平上皮癌 1 例を材料に SAGE ライブラリーを構築し、正常食道粘膜の SAGE データとの比較により、腫瘍部で発現変化を示す多数の遺伝子を同定した。その内、腫瘍部で最も発現が亢進しており、分泌分子である ADAMTS16 について解析を行った。qRT-PCR では多数の正常臓器に発現が認められたもののいずれも低いレベルであり、食道癌 20 例では 8 例に高発現が認められた。食道癌細胞株 TE5 の細胞溶解液、培養液いずれにも ADAMTS16 のタンパクの発現が認められた。また ADAMTS16 をノックダウンにより、食道癌細胞株の浸潤能、増殖能は著明に抑制された。以上より ADAMTS16 は食道扁平上皮癌に高発現しており、浸潤、増殖に関与していることが示唆された。

13. Arterial mechanical impedance is a sensitive stress response monitor during general anesthesia (動脈機械インピーダンスは全身麻酔中の鋭敏なストレス反応モニターである)

中村 隆治

展開医科学専攻病態制御医科学講座
(麻酔蘇生学)

全身麻酔薬は侵害刺激に対する生体のストレス反応を抑制するが、ストレス反応の定量方法は確立していない。近年、パルスオキシメーターの波型情報 (光電

プレチスモグラム振幅：PPG) がストレス反応の指標として注目されている。本研究は PPG と観血的動脈圧から機械インピーダンスモデルを用いて血管剛性を推定し、より精密なストレス反応の測定を試みた。対象は全身麻酔予定患者とした。鎮静後(対照値)、フェンタニル投与後、喉頭展開後に測定を行った。その結果、ストレス減弱反応(フェンタニル投与後/対照値)が剛性(0.81 [0.22-1.38])で PPG(0.94 [0.47-1.45])より大きかった。ストレス増強反応(喉頭展開後/フェンタニル投与後)は剛性(1.68 [0.92-9.66])が PPG(1.57 [0.94-4.06])より大きかった(すべて中央値と範囲)。この結果より、機械インピーダンスによる血管の動特性は、ストレス反応の新しいモニターとなりうる事が示唆された。

14. Reg IV is an independent prognostic factor for relapse in patients with clinically localized prostate cancer
(Reg IV は限局性前立腺癌における独立した再発の予測因子である)

大原 慎也
創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座
(分子病理学)

限局性前立腺癌における Reg IV の発現と意義について検討した。免疫染色にて Reg IV の発現は 14 例 / 98 例 (14%) に認められた。Reg IV の発現は腸型粘液のマーカーである MUC2, 神経内分泌マーカーである chromogranin A の発現と相関し、術後の PSA 再発の独立した予測因子であった。大腸癌細胞株 colo320 の Reg IV cDNA 導入株より作成した Reg IV-conditioned medium により前立腺癌細胞株 (LNCaP) における EGFR (Tyr¹⁰⁶⁸) のリン酸化バンドの増強が確認された。免疫染色にて EGFR 陽性であった 25 症例のうち Reg IV 陽性症例において有意にリン酸化 EGFR (Tyr¹⁰⁶⁸) が陽性であった。Reg IV の発現は腸型形質、神経内分泌分化と関連し、術後 PSA 再発の独立した予測因子であった。EGFR をリン酸化することで術前より微小転移をきたす可能性が示唆された。

15. Tracheal Intubation of a Difficult Airway Using Airway Scope, Airtraq and Macintosh Laryngoscope: A Comparative Manikin Study by Inexperienced Personnel

Liangji LIU
展開医科学専攻病態薬物治療学講座
(救急医学)

Background: Difficult or failed tracheal intubation is not uncommon in emergency settings. To cope with such a situation, numerous devices and methods have been developed and adopted into clinical practice. Among such, the Airway Scope (AWS) and Airtraq (ATQ) were developed and have been available in emergency arena. The purpose of this study was to evaluate the ease of use of the AWS and ATQ in comparison with the ML.

Methods: Twenty-four fifth-year medical students with no previous experience in tracheal intubation participated. An advanced patient simulator was used to simulate difficult airway scenarios. The sequences in selecting devices and scenarios were randomized. Success rates of tracheal intubation, the time to tracheal intubation, the number of optimization maneuvers, and the number of dental clicks were analyzed. Following the tests, each student was asked to score the difficulty of use of each device using a visual analog scale (VAS), and the preference of use of each device. In order to avoid potential user bias in the VAS score, three professional intubators were asked to score the intubators' performance for ease of insertion and ease of overall use by reviewing the video records.

Results: Both the AWS and ATQ had higher success rates of tracheal intubation compared with ML. The time to intubation with the AWS was significantly shorter than with the ATQ and ML. The number of optimization maneuvers with the AWS was significantly less than with the ATQ and ML. The number of dental clicks with the ML was significantly greater than with the AWS and ATQ. The VAS for difficulty of use of the AWS was significantly lower than that of the ATQ and ML. For preference of the devices, the students rated the AWS highest. Regarding professional intubators' evaluation on ease of insertion, the AWS and ATQ were rated higher than the ML in the normal airway. the ML was rated highest in cervical spine rigidity, and the ATQ was rated highest in pharyngeal obstruction. Regarding professional

intubators' evaluation on ease of overall use, the AWS and ATQ were rated higher than the ML in the normal airway and pharyngeal obstruction. the AWS was rated highest among the devices in cervical spine rigidity.

Conclusion: Both the AWS and ATQ may be suitable devices for difficult intubation by inexperienced personnel. Further studies in a clinical setting are necessary to confirm these findings.

16. Significance of immature platelet fraction and CD41-positive cells at birth in early onset neonatal thrombocytopenia

(新生児早期血小板減少症における出生時未熟血小板分画と CD41 陽性細胞の意義)

木原 裕貴

展開医科学専攻病態情報医科学講座
(小児科学)

新生児早期血小板減少症(本症)の一部は重症出血につながるが、出生時の発症予測は困難である。本研究では病態、危険因子の検討を行った。対象は NICU 入院児 244 例(本症発症群 55 例、非発症群 189 例)。出生時の末梢血で、未熟血小板分画(IPF)と単核球分画における CD41 陽性細胞比率(CD41+/単核球)を測定した。本症発症群は IPF% が高値、CD41+/単核球が低値であったが IPF 絶対値に差はなかった。本症発症児において、生後早期の末梢血中 CD41+/単核球の減少は巨核球系前駆細胞の低下を意味し、血小板造血能の指標となると推測された。IPF は巨核球活性化の指標とされ、IPF 絶対値に差がないにも関わらず、IPF% が本症発症群で高値を示した事は成熟血小板の低下を意味し、新生児期における血小板造血の未熟性の反映と考えられた。本方法は本症発症予測や輸血の適応決定に有用な指標になる事が示唆された。

17. Specific amino acid residues are involved in substrate discrimination and template binding of human REV1 protein

(ヒト REV1 タンパク質の特定のアミノ酸残基が基質の識別と鋳型 DNA への結合に関与する)

朴 金蓮

創生医科学専攻放射線ゲノム医科学講座

(分子発がん制御研究分野)

損傷乗り越え DNA 合成機構は、DNA 修復機構とともに染色体の恒常性の維持に必要な不可欠な生物機能である。損傷特異的な DNA ポリメラーゼが損傷部位での DNA 合成反応を担い、DNA 複製反応を回復することにより、電離放射線からの生体の防御に重要な役割を担っていると考えられている。ヒト REV1 タンパク質は、鋳型塩基に対して dCMP を取り込むデオキシチジルトランスフェラーゼ活性を持つ。この活性は、進化的にとってもよく保存されていることから、生体の防御において生物学的に重要な活性であることが示唆されているが、その意義は不明である。本研究は、ヒト REV1 タンパク質の構造解析から、dCMP の認識に重要と考えられるアミノ酸残基を同定した。それらのアミノ酸残基をアラニンに置換した変異体 REV1 タンパク質を精製し、その生化学的性質を詳細に解析した。その結果、たった一つのアミノ酸置換によって REV1 の基質特異性と損傷乗り越え DNA 合成活性が劇的に変化することが分かった。

18. Alterations in portal vein blood pH, hepatic functions, and hepatic histology in a porcine carbon dioxide pneumoperitoneum model (ブタ気腹モデルにおける門脈血 pH, 肝機能, 肝組織の変化)

吉田 誠

医歯薬学総合研究科創生医科学専攻
(外科学)

【背景】腹腔鏡手術は開腹手術に比べ低侵襲であるとされているが肝臓に及ぼす影響は十分には明らかになっていない。本研究では CO₂ 気腹の肝機能、血行動態、組織への影響と機序の解明を目的とし解析した。

【方法】ブタを気腹群と開腹群に分け、内頸動脈及び門脈の血圧、脈拍、ガス分圧、pH を経時的に測定し、全身と肝の血行動態を検討した。AST、ALT、乳酸、AKBR を測定し、肝細胞障害と肝代謝への影響を評価した。ICG 停滞率で肝有効血流量の変化を評価し、レーザー血流計で各群の肝組織血流量を経時的に計測した。肝組織生検を実験開始時と終了時に行った。

【結果】CO₂ 気腹は全身の循環動態、ガス化には大きな影響を与えなかった。一方門脈圧は上昇し門脈血は高 CO₂ 血症となりアシドーシスを呈したが低 O₂ 血症とはならなかった。乳酸値に有意な変化はなかつ

たが AKBR は気腹群で有意に低下した。ICG 停滞率は気腹群で有意に上昇し肝組織血流量も気腹群で増大したため、肝は CO₂ 気腹によりうっ血状態にあると考えられた。組織学的検討でも気腹群は肝うっ血像を呈した。気腹群では巣状壊死を来した肝細胞の中にアポトーシス細胞を認めた。

【結語】 プタ気腹モデルにおいて、CO₂ 気腹により門脈圧は上昇し、うっ血により肝有効血流量は低下し、組織は障害された。CO₂ 気腹を行うことにより肝機能障害を来す可能性があり、腹腔鏡手術を行う際は注意が必要であると考えられた。

19. Deletion of angiotensin II type I receptor reduces hepatic steatosis (肝臓への脂肪蓄積に及ぼすアンジオテンシン II タイプ I 受容体の役割)

鍋島 由宝
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)

【背景/目的】 現在、肝臓への脂肪蓄積におけるレニンアンジオテンシン系 (RAS) の関与については不明な点が多い。本研究では、肝臓への脂肪蓄積に及ぼすアンジオテンシン II タイプ I 受容体 (AT1R) の影響について検討した。

【方法】 (検討 1) AT1R 欠損マウス (AT1^{-/-}) 及び野生型マウス (WT) にメチオニンコリンダイエット食 (MCD) 投与を行い、脂肪性肝炎 (NASH) モデルを作製し、肝臓での炎症・脂肪蓄積について比較検討した。(検討 2) ヒト肝癌細胞株 (HepG2) を用いて、siRNA による AT1R の遺伝子発現ノックダウン及び ARB (telmisartan) 投与による AT1R 抑制を行い、肝細胞内での脂肪蓄積について比較検討した。

【結果】 (検討 1) WT と比較して AT1^{-/-} では、

PPAR α mRNA の有意な発現増加により肝臓内脂質代謝亢進を認め、肝臓での脂肪蓄積は著明に減少した。(検討 2) AT1R ノックダウンにより、PPAR α とその標的遺伝子の発現が増強し、肝細胞内脂質代謝亢進を認め、肝細胞内脂肪蓄積は減少した。

【結語】 本研究により、AT1R が肝臓での脂質代謝制御に重要な役割を担っていることが明らかとなった。

20. Relationship between *Helicobacter pylori* tyrosine-phosphorylated CagA-related markers and the development of diffuse-type gastric cancers: a case-control study (未分化型胃癌と *Helicobacter pylori* チロシンリン酸化型 CagA の関連性)

和田 慶洋
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)

【目的と方法】 未分化型胃癌 (DGC) におけるチロシンリン酸化型 CagA の病原性について検討した。対象は DGC 患者 42 例 (胃癌群)、性・年齢をマッチさせた胃炎患者 42 例を用いた。全例で *H. pylori* 陽性を確認し、血清・組織学的胃炎を評価した。東アジア型 CagA の D 領域 EPIY (P) ATIDF (CagA-P) を抗原としたポリクローナル抗体 (抗 CagA-P 抗体) を作成し、胃粘膜における発現と CagA-P に対する血清抗体価を比較検討した。

【結果】 胃癌群の胃体部において強い組織学的胃炎、強い CagA-P 発現を認めた。抗体価高値かつ胃体部発現陽性例を高リスク群と仮定したところ、そのオッズ比は 4.00 (95%CI 1.07-14.91) でさらに女性に限定すると 9.00 (95%CI 1.29-62.97) であった。

【結論】 チロシンリン酸化型 CagA の定量評価はその高危険群の絞込みに有用である。