

第523回 広島大学医学集談会：発表なし

第34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5月6日）

1. Molecular pathogenesis of a novel mutation, G108D, in short-chain acyl-CoA dehydrogenase identified in subjects with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

（短鎖アシル CoA 脱水素酵素（SCAD）欠損症例における SCAD の新規変異（G108D）の分子遺伝学的解析）

白尾謙一郎

展開医科学専攻病態情報医科学講座

（小児科学）

短鎖アシル CoA 脱水素酵素（SCAD）はミトコンドリアβ酸化酵素で、エネルギー代謝に関与する。SCAD 欠損症は稀な疾患で、自然歴、病態については明らかでない部分が多い。我々は、タンデムマス新生児スクリーニングで SCAD 欠損症が疑われた2症例で責任遺伝子 *ACADS* の新規遺伝子変異を同定し、これらの変異体を持つ特徴を検討・解析した。SCAD 欠損症の本邦初例であった。これらの変異を有する recombinant 蛋白を用いて、正確な SCAD 酵素活性を測定し、上記の変異における著明な酵素活性減少を確認した。同様に、mutant SCAD が、可溶性の変化、ミトコンドリアの分裂、autophagy の誘導を引き起こすことを確認した。上記は recombinant 蛋白を用いて行った実験であり、今後は患者検体を用いて実際の SCAD 欠損症患者の病態を反映しているかどうか検討することが必要と考えられた。

2. Suppression of plasminogen activator inhibitor-1 by RNA interference attenuates pulmonary fibrosis (RNA 干渉による PAI-1 抑制は肺線維化を改善する)

妹尾 直

展開医科学専攻病態制御医科学講座

（分子内科学）

炎症性肺疾患において、Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 抑制により肺の線維化を抑制しうることが証明されている。そこで、RNA 干渉を用

いた PAI-1 の発現抑制が、プレオマイシン (BLM) 肺線維症モデルにおいて抗線維化作用を示すか否かについて検討した。最初にヒト間質性肺炎病理組織を抗 PAI-1 抗体で免疫染色し、間質性肺炎では正常肺に比較し PAI-1 の高発現を認めた。次に、マウス PAI-1 に対する siRNA (PAI-1-siRNA) を作製した。siRNA の生体内での効果を確認するために、プレオマイシン肺傷害モデルマウスへ PAI-1-siRNA を単回投与した後、BAL 洗浄液中の PAI-1 抑制を確認した。さらに、繰り返し PAI-1-siRNA をプレオマイシン肺傷害モデルマウスに投与したところ、BAL 洗浄液中の PAI-1 抑制、肺の線維化が抑制、生存率の延長を認めた。さらに、PAI-1 抑制による線維化抑制の機序として、上皮間葉移行の抑制がその一因である可能性を証明した。

肺線維症に対する抗線維化療法として PAI-1 を標的とした siRNA の治療応用の可能性が示唆された。

3. Expression of Transient Receptor Potential Channel Vanilloid (TRPV) 1-4, Melastin (TRPM) 5 and 8, and Ankyrin (TRPA1) in the 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 TRPV1-4、TRPM5、8、TRPA1 の発現)

中下 陽介

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）

TRP チャネルの一部は嗅上皮での発現や役割が報告されているが、その他は未解明なことが多く存在する。今回、マウス嗅上皮における TRP チャネル (TRPV1-4、TRPA1、TRPM5、TRPM8) の局在を免疫組織化学にて検討し、嗅上皮障害時の変化を経時的に検討した。

結果、全てが程度の差はあるが発現していた。また、嗅上皮障害時に TRPV3、4、TRPM5、TRPA1 の発現は著明に減少し、回復まで約3ヶ月を要した。一方で TRPM8 の発現はほぼ変化せず、TRPV1、2 の発

現は減少したが、より早期に回復した。

以上より、これら TRP チャネルが嗅覚受容、嗅覚順応、嗅神経と三叉神経の相互作用、嗅上皮での恒常性維持などの機能をもつことが推察された。また、嗅覚障害患者では TRPV1 と TRPM8 がメントールやカレールの匂いを高率に認知することや TRPV2 が嗅神経の再生に重要な役割を演じていることが推察された。

4. Psychosocial functioning in patients with treatment-resistant depression after group cognitive behavioral therapy

(集団認知行動療法後における治療抵抗性うつ病の心理社会的機能)

松永 美希

創生医科学専攻先進医療開発科学講座
(精神神経医科学)

薬物治療抵抗性うつ病は抑うつ症状だけでなく、社会的機能の障害が指摘されており、心理社会的な介入が必要と考えられている。そこで本研究では、薬物治療抵抗性うつ病患者に対して、うつ病の心理的介入として認知行動療法を施行し、薬物療法との併用治療の効果について検討した。認知行動療法前後において、社会的機能に関する指標は、治療前に比べて有意に得点が高くなっていた。また、抑うつ症状および非機能的認知の指標については、治療前よりも有意に得点が減少していた。さらに、認知行動療法後から12ヶ月経過観察した結果、抑うつ症状、社会的機能、非機能的認知のいずれにおいても改善が保たれていた。このことから、薬物治療抵抗性うつ病に対して、薬物療法と認知行動療法を併用することは、抑うつ症状のみならず社会的機能の改善にも有効であること、さらに、それらの改善は1年以上経過しても維持される可能性が示唆された。

5. Mutant protein kinase C gamma that cause spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14) is selectively degraded by autophagy

(遺伝性脊髄小脳失調症14型(SCA14)で見出された変異gPKCの分解にオートファジーが関与する)

山本 和央

創生医科学専攻病態探究医科学講座
(神経薬理学)

脊髄小脳失調症14型(SCA14)の原因として、gPKC遺伝子のミスセンス変異が発見された。我々はこれまでに、SCA14で見られる変異gPKCが凝集しやすく、アポトーシスを誘導することを報告した。本研究では、リソソーム関連蛋白分解系オートファジーの変異gPKC分解への関与について検討した。gPKC-GFPをSH-SY5Y細胞に一過性に発現させ、変異gPKCの凝集体消失・蛋白質分解に対して、オートファジーに影響する薬剤の効果を評価した。オートファジー活性化剤rapamycin投与にて、変異gPKCの凝集体消失や蛋白分解が促進された。また、野生型と変異型のgPKCのうち、変異型が選択的に分解されていた。オートファジー阻害剤が変異gPKCの凝集体消失・蛋白分解を遅延させたこと、オートファジー不能細胞でrapamycinの効果は消失していたことから、オートファジーがSCA14で見られる変異gPKC分解に重要であることが明らかになった。

6. Inclusion of a nitric oxide congener in the insufflations gas repletes S-Nitrosohemoglobin and stabilizes physiologic status during prolonged carbon dioxide pneumoperitoneum

(一酸化窒素のコンジナーの気腹ガス内への混入によるS-ニトロソヘモグロビンの増加と長時間の気腹時における生理的動態の安定)

島筒 和史

展開医科学専攻病態制御医科学講座
(外科学)

【目的】NOのコンジナーであるEthyl Nitrite(ENO)を気腹ガスであるCO₂に混入する事により、長時間の気腹時における臓器血流の低下を改善できるかどうかを検討する事

【方法】計93頭の成人豚を用い腹腔内圧15 mmHgの気腹を4時間行った。麻酔のみのコントロール群、CO₂気腹群、CO₂にそれぞれ1、10、50、100、200、300 ppmのENOを混入した群に分け、血中のHb-SNO濃度、各臓器血流について気腹前後における変化を比較検討した。

【結果】低濃度のCO₂ + ENO 1 ppm群、CO₂ + ENO 10 ppm群において腎、副腎、肝、脾臓の血流は維持された。CO₂群では気腹に伴いHb-SNO濃度の低下、腎血流の低下、血中クレアチニンの上昇を認めた。

【結論】気腹ガスへのENOの混入は、長時間の内

視鏡外科手術における臓器血流の維持のために有用な方法である可能性が示唆された。

7. Efficacy of bone marrow mononuclear cells to promote bone regeneration compared with isolated CD34⁺ cells from the same volume of aspirate (同量の骨髄液から得られた骨髄単核球と単離した CD34 陽性細胞との骨新生促進効果の比較検討)

安原 慎治
展開医科学専攻病態制御医科学講座
(整形外科学)

骨髄単核球 (BMMNCs) 移植は心臓血管領域のみでなく整形外科においても臨床的治療が行われてきている。BMMNC の治療効果は、血管内皮前駆細胞を含む CD34 陽性細胞による血管新生により強調さ

れるといわれている。骨新生において純化の必要性があるかどうか調べるため、日本白色家兎の骨髄より BMMNCs 5×10^6 個を CD34 陽性細胞 5×10^4 個と CD34 陰性細胞 4.5×10^6 個に分離した。それらの細胞をゼラチン粒子により徐放化させた $10 \mu\text{g}$ の bFGF と溶解シアテロコラーゲンゲルに混和し、大腿骨内顆に作成した直径 6 mm × 深さ 7 mm の骨欠損部に移植した。4 群を作成し、各群 5 匹の兎を移植後 2, 4, 8 週で血管新生と骨新生を評価した。移植後 8 週にて BMMNC 群, CD34 陽性群・CD34 陰性群は bFGF 群と比較して有意に骨形成の増加を認めた。特に BMMNC 群は CD34 陽性群・CD34 陰性群と比較して有意に骨形成の増加を認めた。臨床上、CD34 細胞の単離することなく BMMNC をすべて移植するほうが骨新生ならびにコストの面から有用ではないかと考える。