

第51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11月7日）

1. Elevated expression of cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase-1 in primary sclerosing cholangitis: Implications for cholangiocarcinogenesis

（原発性硬化性胆管炎では cyclooxygenase-2 と microsomal prostaglandin E synthase-1 の発現が亢進し、胆管発がんへの関与が示唆される）

石井 康隆

創生医科学専攻（消化器・代謝内科学）

【背景】原発性硬化性胆管炎（PSC）に高率に発生する胆管癌の発がんメカニズム解明を目的として cyclooxygenase-2（COX-2）と microsomal prostaglandin E synthase-1（mPGES-1）の発現を検討した。

【方法】PSC 15 例（胆管癌合併 7 例）の癌組織と非腫瘍性胆管上皮における COX-2、mPGES-1、Ki-67 の発現を免疫染色で評価し、孤発性胆管癌 15 例と比較した。癌組織では mRNA レベルを real-time RT-PCR で分析した。

【結果】PSC では癌組織、非腫瘍性胆管上皮ともに COX-2、mPGES-1 が高発現していた。COX-2 mRNA レベルは PSC が有意に高値であった。PSC は非腫瘍性胆管上皮においても Ki-67 陽性率が高値だった。

【結語】PSC では COX-2 と mPGES-1 が胆管癌の発生と進展に関与している可能性が示唆された。

2. Mutant γ PKC that causes spinocerebellar ataxia type 14 upregulates Hsp70, which protects cells from the mutant's cytotoxicity

（脊髄小脳失調症 14 型を引き起こす変異 γ PKC は Hsp70 の発現を上昇させ、変異 γ PKC の細胞毒性から保護する）

小川 弘太

創生医科学専攻（神経薬理学）

我々はこれまでに、SCA14 変異 γ PKC を発現させると、凝集体を形成し、アポトーシスが誘発されることを明らかにしてきた。また、分子シャペロンの過剰発現により、神経変性疾患モデル細胞及び動物におい

て、異常タンパク質の凝集体形成の抑制、細胞死の抑制及び症状の改善が見られることが報告されている。

本研究では、変異 γ PKC 発現により、分子シャペロン系がどのような影響を受けるかを検討した。野生型及び変異 γ PKC を、SH-SY5Y 細胞に発現させた。変異 γ PKC 発現細胞では、Hsp70 の発現量が顕著に増大していた。そこで、Hsp70 発現増大の役割を検討するため、Hsp70 のノックダウンを行った。それにより、変異 γ PKC の分解が抑制され、凝集体形成や細胞毒性が有意に増加した。以上の結果より、Hsp70 発現増大は、変異 γ PKC の分解促進及び凝集体形成抑制に関与し、細胞毒性から細胞を守ることが示唆された。

3. Variable procedural strategies adapted to anatomical characteristics in catheter ablation of the cavotricuspid isthmus using a preoperative multidetector computed tomography analysis

（術前撮影の多重検出器列 CT 画像の解析を用いた下大静脈-三尖弁峡部に対するカテーテルアブレーションにおける解剖学的特徴に即した可変的治療戦略）

梶原 賢太

展開医科学専攻（循環器内科学）

64 列の多検出器列 CT を使用して下大静脈-三尖弁輪間峡部（CTI）におけるカテーテルアブレーションを困難にさせる解剖学的特徴を検出すること、検出された解剖学的特徴に即した治療戦略を術前に検討し、その有用性を調査することの 2 つを目的として本研究を行った。対象は 446 名の CTI にカテーテルアブレーションを施行した連続症例である。初期の 80 症例に対し予備研究として CTI の解剖学的特徴と手技時間の関係について検討した。多変量解析では、CTI の壁厚が厚いこと、角度は鋭角であること、凹状型の形態、屹立したユースタキアン隆起の存在が手技時間の延長に有意に関与していた。続いて 366 症例を予備研究と同様の焼灼戦略でアブレーションを施行した群、解剖学的特徴により焼灼戦略を変化させた群に分け比較検討を行った。結果は、焼灼戦略を変化さ

せた群において、手技時間と放射線照射時間の短縮と再発率の低下を有意に認めた。

4. Strong adhesiveness of a new biodegradable hydrogel glue, LYDEX, for use on articular cartilage

(自己分解性を有する生体接着剤 LYDEX の関節軟骨に対する接着性の検討)

数佐 洋美

展開医科学専攻 (整形外科学)

自己分解性を有する食品添加物由来の二液混合型生体接着剤(LYDEX)が2007年に京都大学の玄らによって開発された。LYDEXは、すでに我々が食事の際に取り込んでいる食品や食品添加物を原料とすることが最大の特徴である。このLYDEXを軟骨損傷の治療に応用できないかと考え、関節軟骨に対する接着力の評価と毒性の評価をすることを目的とした。現在臨床で多く使用されている生体接着剤はフィブリン糊であるが、関節軟骨とコラーゲン膜の接着試験を行い、LYDEXがフィブリン糊に比べて3.8倍の接着力があることを証明した。さらにラットの関節軟骨に対して毒性がないことを証明した。現在、臨床における軟骨損傷の治療では、自家培養軟骨移植術でコラーゲン膜や骨膜を縫合したり、培養軟骨を接着させるためにフィブリン糊を使用したりしているが、LYDEXを使用することでこれらの治療法がさらに発展する可能性がある。

5. Involvement of homologous recombination in the synergism between cisplatin and poly (ADP-ribose) polymerase inhibition

(シスプラチンとポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害の併用効果には相同組換え修復機構が関与する)

追川 賢士

創生医科学専攻 (腫瘍外科学)

食道癌細胞株を用いて、cisplatinの抗癌作用へのPARP阻害の意義を検討した。細胞株のcisplatin処理にPARP阻害剤3-ABを付加することで、cisplatin/5-FUとほぼ同等の感受性増強とDNA損傷(γ H2AXフォーカス)の著明な増加を示した。また、DNA損傷の相同組換え(HR)について、修復蛋白質RAD51

が形成する核内フォーカスを指標として検討したところ、cisplatin単剤と比較して、cisplatin/3-ABおよびcisplatin/5-FU併用でRAD51フォーカス形成の著明な増加を認めた。以上より、cisplatinとPARP阻害の併用効果増強にはHR機構が深く関与している可能性があり、cisplatinとPARP阻害剤による併用療法はcisplatin/5-FU療法と同等の効果が期待でき、今後新たな食道癌治療戦略の一つになり得るものと考えられた。

6. Significantly high level of late-night free cortisol to creatinine ratio in urine specimen in patients with subclinical Cushing's syndrome

(サブクリニカルクッシング症候群における有意な夜間尿中遊離コルチゾールの排泄増加)

志和 亜華

展開医科学専攻 (分子内科学)

サブクリニカルクッシング症候群(SCS)は高コルチゾール血症のために、高血圧、脂質異常症や耐糖能障害の代謝疾患を誘発し、これらが死亡率に影響することから、その診断は重要である。本研究では、夜間尿中遊離コルチゾール・クレアチニン比(Late-night UFCCR)の測定によるSCS診断に対する有用性について検討した。対象は、日本内分泌学会の診断基準に基づいて診断したSCS9症例と非機能性副腎皮質腺腫(NF)49症例。SCS群のLate-night UFCCR中央値はNF群よりも有意に高値を示した。また、Late-night UFCCRはコルチゾール自律性分泌の指標と有意な正の相関を示した。SCS診断に対するROC曲線下面積はLate-night UFCCR:0.937(95%CI 0.865-1.008)、24時間尿中遊離コルチゾール(24-h UFC):0.726(95%CI 0.874-0.999)であり、Late-night UFCCRは24-h UFCよりもSCS診断に有用であった。Late-night UFCCRは簡便で、高精度かつ特異性の高いSCS診断検査の一つであると考えられた。

7. Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease

(間質性肺疾患における呼気時および吸気時リアクタンスの特徴)

杉山 文

展開医科学専攻 (分子内科学)

【目的】インパルスオシロメトリー法 (IOS) による間質性肺疾患 (ILD) の特徴を明らかにする。

【方法】当院で IOS および呼吸機能検査を実施した気管支喘息 54 例, COPD 49 例, ILD 64 例を対象とした後ろ向き観察研究である。IOS にて各指標を呼気、吸気に分けて測定し比較検討した。

【結果】レジスタンスでは ILD に特異的な所見は認めなかった。しかし, X5 においては Control 群および気管支喘息群では呼気時 X5 と吸気時 X5 に有意差を認めなかったが, COPD 群では呼気時 X5 は吸気時 X5 より有意に低下し, ILD 群では逆に吸気時 X5 が呼気時 X5 よりも有意に低下していた。また, 呼気 X5 と吸気 X5 の差である $\Delta X5$ は ILD 群において VC, DLco と有意な相関関係を認めた。

【結論】IOS による ILD の特徴的な所見が明らかとなった。また $\Delta X5$ が疾患の重症度と関係している可能性が示唆された。

8. Blockade of invariant TCR-CD1d interaction specifically inhibits antibody production against blood group A carbohydrates

(多型性のない T 細胞レセプターと CD1d 分子のシグナル遮断は血液型 A 型抗原に対する抗体産生を特異的に抑制する)

田澤 宏文
創生医科学専攻 (消化器・移植外科学)

血液型不適合移植は安全な治療法として普及したが, 抗体性拒絶反応は依然として深刻な問題である。本研究では *CD1d*^{-/-}マウスを使用し, B-1a 細胞による抗 A 型抗体産生には iNKT 細胞の存在が不可欠であり, B-1b 細胞に由来する抗異種抗原の産生には iNKT 細胞の存在は必須ではないことを証明した。さらに抗 CD1d 抗体投与によっても抗 A 型抗体産生の抑制が可能であった。A 型赤血球免疫時に iNKT 細胞より IL-5 のみが一過性に産生され, B-1a 細胞から抗 A 型抗体産生への分化を促す可能性が示唆された。さらに同様の効果をヒト化マウスにより検討した。マウス内で O 型健全人の免疫環境を作製し, 抗 CD1d 抗体を投与し A 型赤血球で免疫した。抗 A 型抗体価は有意に減少した。抗 CD1d 抗体は, B-1a 細胞からの抗血液型抗体の産生を選択的に抑制することが示唆された。血液型不適合移植の現行プロトコルでは, 抗 CD20 抗体投与により重症感染症の危険を伴う。抗 CD1d 抗体は, 特異性の高い新たな免疫抑制剤になり

得る。

9. Combined analysis of intratumoral human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) and ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 (RRM1) expression is a powerful predictor of survival in patients with pancreatic carcinoma treated with adjuvant gemcitabine-based chemotherapy after operative resection

(Gemcitabine を用いた膵癌術後補助化学療法における human equilibrative nucleoside transporter 1 と ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 の有用性についての検討)

中川 直哉
展開医科学専攻 (外科学)

【背景】浸潤性膵管癌 (膵癌) における gemcitabine (GEM) を用いた術後補助化学療法は予後の改善をもたらしているが, その効果は個人差を認める。我々は膵癌術後の GEM 補助化学療法における効果予測因子として, 免疫組織染色における human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) と ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 (RRM1) の有用性について検討。

【方法】膵癌切除後に GEM を用いた術後補助化学療法を施行した 109 例を対象。hENT1 と RRM1 の免疫組織染色の発現をもとに, 臨床病理学的因子, 生存率などについて検討。

【結果】109 症例の 5 年全生存率 (OS) 31%。単変量解析で R 因子, pT 因子, リンパ節転移, hENT1, RRM1 が有意な予後因子 ($p < 0.05$)。多変量解析では pT 因子, リンパ節転移, hENT1, RRM1 が独立した予後因子 ($p < 0.05$)。

【結語】免疫組織染色における hENT1/RRM1 の評価は簡便で, GEM を用いた膵癌術後補助化学療法の個別化治療に有用。

10. Oxidative stress regulates expression of claudin-1 in human RPE cells

(酸化ストレスによる網膜色素上皮細胞内の接着蛋白質 claudin-1 の発現変化)

平田 潤子
創生医科学専攻 (視覚病態学)

加齢黄斑変性 (AMD) では網膜色素上皮細胞 (RPE) が変性し、その変性には酸化ストレスが深く関与するといわれている。株化されたヒト RPE 細胞を用いて、酸化ストレスが RPE 細胞内の接着因子の発現にどのような影響を与えるかを検討した。過酸化水素の刺激後、8-12 時間では、mRNA、蛋白質ともに接着蛋白質である claudin-1 の発現が増加したが、他の ZO-1、N-cadherin では変化しなかった。刺激の持続により claudin-1 の発現増加はなくなり、発現が減少した。claudin-1 の発現増加には p38 のリン酸化が関与することが明らかになった。p38 のリン酸化の阻害薬である SB203580 の処理により、claudin-1 の増加は抑制され、RPE では酸化ストレスの初期段階では p38MAPK を介して claudin-1 の発現が増加した。このことは初期 AMD の病態解明につながると考える。

11. Sacrocolpopexy with rectopexy for pelvic floor prolapse improves bowel function and quality of life

(複合骨盤臓器脱に対する仙骨腔固定術と直腸固定術の併用は、術後排便機能と生活の質を改善させる)

渡谷 祐介
展開医科学専攻 (外科学)

【目的】骨盤複合臓器脱に対する仙骨腔固定及び直腸固定術の併用手術の成績、排便機能を評価した。

【対象と方法】2004 年 4 月～2011 年 10 月、ミネソタ大学大腸外科で上記を施行された 110 例 (全例女性)。術前に質問票を用い排便機能を評価し、2012 年春、同一の質問票を各症例に郵送し回答を依頼した。質問票は便秘に関し PAC-SYM, PAQ-QOL, 便失禁に関し FISI, FIQOL を用いた。

【結果】手術時年齢は中央値 55 歳 (28-88 歳)、直腸脱と小腸瘤の複合脱が最多 (75 例, 68%)。術後 53 例 (48%) が質問票に回答、術後観察期間は中央値 29 ヶ月 (4-90 ヶ月)。

便秘、便失禁重症度は術後有意に改善し ($P < 0.01$)、生活の質も術後有意に改善した ($P < 0.05$)。53 例全例で再発を認めず、36 例 (70.6%) が手術に満足していた。

【結語】本術式は骨盤複合臓器脱に対し有用であった。