

第59回 広島大学研究科発表会（医学）

（平成 27 年 5 月 7 日）

1. Regardless of central obesity, metabolic syndrome is a significant predictor of type 2 diabetes in Japanese-Americans

（日系米人においてメタボリックシンドロームは中心性肥満の有無に関係なく 2 型糖尿病の予知因子である）

坂下 有
展開医科学専攻（分子内科学）

【背景・目的】メタボリックシンドローム（MetS）は 2 型糖尿病発症の危険因子として報告されているが、日本人を対象とした報告は少ない。そこで日本人と遺伝的素因が同一であるが欧米化した生活習慣に曝露された日系米人において、1) MetS が 2 型糖尿病発症の危険因子になるか、2) 中心性肥満の有無により MetS と 2 型糖尿病との関連に差を認めるか、を検証した。

【対象】1992 年～2007 年のハワイ・ロサンゼルス・広島医学調査を受けた日系米人のうち追跡開始時に糖尿病および糖尿病加療中の者を除外した 928 名。

【結果】諸因子で調整後も MetS は 2 型糖尿病発症の有意な危険因子であった。MetS と中心性肥満の有無で 4 群に分けた解析結果では、MetS 群では中心性肥満の有無に関わらず 2 型糖尿病発症は 2 倍以上に増加していた。

【結論】日系米人において、MetS は中心性肥満の有無に関係なく 2 型糖尿病発症の有意な予知因子であった。

2. Comparison of dual protection and distal filter protection as a distal embolic protection method during carotid artery stenting: a single-center carotid artery stenting experience

（頸動脈ステント留置術における dual protection と distal filter protection の虚血合併症の比較：単一施設での経験）

梶原 洋介
創生医科学専攻（脳神経外科学）

頸部内頸動脈狭窄症に対するステント留置術（CAS）は有用な治療として確立され、手技中の虚血

合併症予防が重要とされている。五日市記念病院において 2008 年 4 月から 2013 年 11 月までに CAS を実施した 78 例を対象とし、遠位フィルターのみ群（distal filter protection group; FP）と遠位フィルターと近位総頸動脈閉塞を併用した群（dual protection group; DP）で虚血合併症について比較検討した。FP では 54.2% (13/24)、DP では 27.8% (15/54) で MRI DWI での新規高輝度が認められ ($p = 0.024$)、また新規高輝度の平均数は FP では 1.75 個、DP では 0.59 個であった ($p=0.0087$)。以上の結果により、CAS 術中の虚血合併症の評価として、DP は FP と比較して MRI DWI での新規高輝度を有意に減少させることが明らかになった。

3. Evaluation of recombinant MGL_1304 produced by *Pichia pastoris* for clinical application to sweat allergy

（*Pichia pastoris* を用いて作製した組換え MGL_1304 の汗アレルギーに対する臨床応用における評価）

菅 崇暢
創生医科学専攻（皮膚科学）

【目的】我々は、汗抗原が *Malassezia globosa* の分泌蛋白（MGL_1304）であることを報告した。ピキア酵母を用いて組換え汗抗原（P-rMGL_1304）を作製し、その特性を検討した。

【方法】各種組み換え、または native 汗抗原刺激による好塩基球ヒスタミン遊離試験（HRT）や RBL-48 細胞の脱顆粒率を測定した。さらに、アトピー性皮膚炎患者（AD）血清中の P-rMGL_1304 特異的 IgE を測定した。

【結果】HRT では、P-rMGL_1304 は native 蛋白と同等の比活性であった。RBL-48 細胞の脱顆粒においても P-rMGL_1304 刺激では native 蛋白刺激と同等の脱顆粒を認めた。AD 患者血清中の P-rMGL_1304 特異的 IgE は健康人よりも高値であり、AD の重症度と相関がみられた。

【結論】P-rMGL_1304 は native 蛋白に匹敵する抗原性を有していた。

4. The proto-oncogene survivin splice variant 2B is induced by PDGF and leads to cell proliferation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes (関節リウマチ由来滑膜線維芽細胞のサバイビンSプライスバリエント2Bは、PDGFによって誘導され、細胞増殖を促進する。)

茂久田 翔
医歯薬学専攻 (免疫学)

腫瘍性蛋白の一つであるサバイビンは、関節リウマチ (RA) による関節破壊の独立した危険因子である。サバイビンは、RA の病態に重要と考えられるが、その発現及び機能について、未解明な部分が多い。サバイビンをコードする遺伝子 *BIRC5* は、機能の異なる種類の蛋白が発現する。滑膜全組織のリアルタイムPCRで定量比較を行うと、サバイビンバリエント2Bは変形性関節症よりもRAで有意に発現が高かった。特に、滑膜線維芽細胞 (FLS) で発現が顕著であった。RA-FLS 初代培養細胞を用い、PDGF 刺激下に siRNA によるサバイビン2B特異的抑制を行った場合、生存細胞数の減少、Ki-67 陽性細胞数の減少、及びアポトーシス細胞の増加が認められた。以上より、サバイビン2BはRA-FLSの細胞増殖に重要な役割を担っている蛋白であり、同時にRAの診断マーカー及び治療標的としての可能性を有すると考えられた。

5. Efficacy of cardiopulmonary rehabilitation with adaptive servo-ventilation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (オフポンプ冠動脈バイパス術症例におけるadaptive servo-ventilation 併用下での心肺リハビリテーションの効果)

田代 尚範
医歯薬学専攻 (外科学)

【背景】 オフポンプ冠動脈バイパス術 (OPCAB) 後リハビリテーション (リハビリ) は、合併症減少や在院日数の短縮効果が報告され、近年では、non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) を使用した術後管理も行われている。本研究は、新しいNPPV 機器である adaptive servo-ventilation (ASV) 併用下でのリハビリ効果を検討した。

【方法】 2010年4月から2013年12月までにOPCABを受けた66名を対象とし、ASV 併用下での

リハビリプログラム (ASV group, n=30) と ASV を用いないプログラム (non-ASV group, n=36) の2群に分け比較した。

【結果】 ASV 装着により即時的に心拍数の低下を認め、ASV group の血圧は術後6日目に低値となった。酸素装着期間は、ASV group において短く、術後5日目に100 m 歩行が可能な患者は、ASV group で多かった。術後心房細動の発症はASV group において有意に低く (10 vs 33%)、術後在院日数は、ASV group において有意に短縮した。

【結語】 ASV を併用したリハビリは、呼吸・循環動態を早期に安定させ、不整脈を減少させた。これは、100 m 歩行の早期獲得や在院日数の短縮につながった。

6. Regulation of homologous recombinational repair by lamin B1 in radiation-induced DNA damage (放射線誘発DNA損傷の相同組換え修復におけるLamin B1による制御)

Ning-Ang Liu (劉 寧昂)
医歯薬学専攻 (細胞修復制御)

DNA double-strand breaks (DSBs) are the major lethal lesion induced by ionizing radiation (IR). RAD51-dependent homologous recombination (HR) is one of the most important pathways in DSB repair and genome integrity maintenance. However, the mechanism of HR regulation by RAD51 remains unclear. To understand the mechanism of RAD51-dependent HR, we searched for interacting partners of RAD51 by a proteomics analysis and identified lamin B1 in human cells. Lamins are nuclear lamina proteins that play important roles in the structural organization of the nucleus and the regulation of chromosome functions. Immunoblotting analyses revealed that siRNA-mediated lamin B1 depletion repressed the DNA damage-dependent increase of RAD51 after IR. The repression was abolished by the proteasome inhibitor MG132, suggesting that lamin B1 stabilizes RAD51 by preventing proteasome-mediated degradation in cells with IR-induced DNA damage. We also showed that lamin B1 depletion repressed RAD51 focus formation and decreased the survival rates after IR. Based on these results, we propose that lamin B1 promotes DSB

repair and cell survival by maintaining the RAD51 protein levels for HR, upon DSB induction after IR.

7. Association of epicardial and abdominal visceral adipose tissue with coronary atherosclerosis in patients with a coronary artery calcium score of zero

(心外膜脂肪・腹部内臓脂肪蓄積が冠動脈粥状硬化に及ぼす影響 - 冠動脈石灰化スコア 0 症例での検討 -)

対馬 浩

展開医科学専攻 (循環器内科学)

近年、腹部内臓脂肪と同一起源である心臓周囲脂肪組織の蓄積と冠動脈粥状硬化巣 (プラーク) の進展との関係が注目されている。一方、冠動脈硬化を反映するとされる冠動脈石灰化沈着を認めない冠動脈石灰化スコア (CACS) 0 の患者であっても、すでに非石灰化プラーク (NCP) が形成されている可能性があり、閉塞性冠動脈疾患を完全に否定することはできない。本研究は、冠動脈疾患リスクの低いとされる CACS 0 患者における心外膜脂肪・腹部内臓脂肪蓄積の分布と、冠動脈 CT 血管造影で検出される NCP との関連を検討した研究であり、CACS 0 患者において、心外膜脂肪蓄積は腹部内臓脂肪面積低値群においても冠動脈硬化進展に寄与していることが示唆された。また、腹部内臓脂肪面積に加えて心外膜脂肪量の評価を行うことは、CACS 0 患者における冠動脈疾患のリスク層別化を行う上で臨床的有用性があると考えられた。

8. Long-term administration of vasopressin can cause Ménière's disease in mice

(バゾプレッシン長期投与はマウスにメニエール病を起こす)

片桐 佳明

展開医科学専攻 (耳鼻咽喉科・頭頸部外科学)

1938 年の山川と Hallpike による内リンパ水腫の発見以来、メニエール病 (メ病) の原因は内リンパ水腫 (Endolymphatic Hydrops: EH) とされている。しかし、EH の成因については現在も不明な点が多い。これまでの研究で、メ病の発症には内リンパ嚢の機能不全や閉塞、抗利尿ホルモンであるバゾプレッシン (VP) などが関与していることが分かっている。

本研究では、メ病の成因を解明するためにマウスを用いて、① VP 投与期間と EH の程度の関係、② VP による EH と内リンパ嚢・管閉塞モデルとの比較、③ コルチ器、ラセン神経節の変性、VP 投与中止による EH の回復、④ プロスタグランジン FP 受容体の選択的アゴニストであるラタノプロストがメ病の新たな治療薬になる可能性、について検討した。

9. Inhibition of SET domain-containing lysine methyltransferase 7/9 ameliorates renal fibrosis

(SET domain-containing lysine methyltransferase 7/9 の阻害は、腎線維化を改善する)

佐々木 健介

展開医科学専攻 (腎臓内科学)

【目的】H3K4 メチル化酵素 SET7/9 の阻害は腎線維化を改善することを明らかにする。

【方法と結果】1) 片側尿管結紮 (UUO) マウスでは、SET7/9 が特異的に亢進した。2) TGF- β 1 中和抗体を投与した UUO マウスでは SET7/9 は抑制され、培養細胞において Smad3 依存的に SET7/9 が亢進した。3) SET7/9-siRNA 投与は、UUO マウスの腎線維化を抑制した。4) 腎生検組織における SET7/9 の発現は、腎線維化と有意な相関を示した。5) Sinefungin を UUO マウスに投与すると、H3K4 モノメチル化 (H3K4me1) が抑制され腎線維化も抑制された。6) Chip assay により、Sinefungin は H3K4me1 を阻害する結果、線維化遺伝子のプロモーターの発現を抑制した。

【結語】SET7/9 の阻害は、H3K4me1 を介して腎線維化を改善する。

10. Japanese Lifestyle during Childhood Prevents the Future Development of Obesity among Japanese-Americans

(日本の生活習慣は、欧米化した生活習慣による代謝疾患の発症を抑制する)

黒田 麻実

展開医科学専攻 (分子内科学)

【目的】幼少期に日本で暮らすと、将来欧米化した生活習慣に起因する代謝疾患の発症を抑制するかを検討した。

【研究デザインと方法】2007 年から 2010 年までの

検診に参加した 516 人の日本人と 781 人の日系米人の肥満やメタボリックシンドローム (MS), 糖尿病 (DM) の有病率を比較した。日系米人は 444 人の日本で生まれた 1 世と, 337 人の米国で生まれた 2 世以降に分けた。さらに 2 世以降は, 18 歳以前に日本で教育を受けるために来日し 5 年以上滞在し, その後米国に帰国した 79 人の *kibei* と, 日本で暮らしたことの無い 258 人の *non-kibei* に分けた。

【結果】 2 世以降は日本人や 1 世と比較し, 肥満, MS, DM の有病率が有意に高率であった。さらに 2 世以降の中でも, *kibei* は *non-kibei* よりも肥満, MS, DM の有病率が低く, それらは 1 世の有病率とほぼ同等にまで抑制されていた。

【結論】 日系米人において, 幼少期に日本で暮らすという経験は, 将来の肥満に関連する代謝疾患の発症を抑制する。

11. A Logical Method of Selecting an Approach for Amplatzer Septal Occluder Implantation: Using Transesophageal Echocardiography to Reduce Procedure Durations and Avoid Complications (経食道心エコー法を用いた Amplatzer Septal Occluder 留置における合理的なアプローチ選択法の開発: 手技時間短縮, 合併症回避のために)

中川 直美
創生医科学専攻 (心臓血管生理医学)

【背景】 Amplatzer septal occluder (ASO) を用いた二次孔心房中隔欠損閉鎖術では, 留置困難な例での手技時間の延長, 合併症が問題となることがある。

【対象と方法】 同閉鎖術を施行した 70 例 (年齢 4.1-70.4 歳) を A 群: 通常アプローチで留置, B 群: 右上肺静脈 (RUPV) アプローチで留置, C 群: 通常アプローチから RUPV アプローチへ変更, の 3 群に分類。Qp/Qs, ASO 径, ASO 径 / 左房 (LA) 径比, 大動脈 Rim, ガイドワイヤー (SG) と心房中隔 (IAS) が成す角について各群の差異を調査した。

【結果】 Qp/Qs, ASO 径, ASO/LA 比 (%), 大動脈 Rim, SG/IAS 角はいずれも単独では留置困難例, すなわち B, C 群の選出には適さなかった。SG/IAS 角と ASO/LA 比 (%) の二者は, C 群で相関関係を認め, C 群の 95% タイル値を示す ASO/LA 比 (%) = (SG/IAS 角) × 1.44 + 48.1 を上回る例で留置困難が予測されることが示された。

【結語】 SG/IAS 角と ASO/LA ratio の図を利用する方法は留置困難例を留置前に的確に予測し, アプローチを合理的に選択することで数々のリスク回避に繋がる非常に有用な方法と考えられた。