

# 広島大学医学集談会

(平成13年10月4日)

## —学位論文抄録—

### 1. Insulin resistance precedes the appearance of albuminuria in non-diabetic subjects: 6 years follow up study

(非糖尿病患者におけるインスリン抵抗性は微量アルブミン尿に先行して出現する：6年間の追跡調査)

藤川 るみ (内科学第二)

【目的】非糖尿病患者で微量アルブミンが高値を示すものは虚血性心疾患の発症が高率であるが、詳細は不明である。非糖尿病患者での尿中アルブミンの経年的変化を調査し、動脈硬化危険因子との関わり、及びACE, アンジオテンシノーゲン (AGN) 遺伝子多型との関連の有無について検討した。

【対象, 方法】1992年, 95年, 98年に日系人医学調査を連続受診した非糖尿病患者116例。ACE 遺伝子変異の同定にはPCR法, AGN M235T 遺伝子変異の同定にはRFLP法を用いた。

【成績】3年後, 悪化群は非悪化群に比しインスリン値, HOMA-R, 6年後にはΣインスリン値, 収縮期, 拡張期血圧が有意に高値を示した。尿中アルブミンの変化量とΣインスリン値の変化量との間に正の相関が認められた。悪化群と非悪化群でのACE, AGN 遺伝子多型に有意な差は認められなかった。

【考察】インスリン抵抗性が尿中アルブミン陽性化に先行して出現していた。悪化群は高血圧, 高インスリン血症の影響で動脈硬化が進展し, 虚血性心疾患発症のリスクとなる可能性がある。

### 2. Sex hormone dependency of diethylnitrosamine-induced liver tumors in mice and chemoprevention by leuprorelin

(マウスにおけるジエチルニトロサミン誘発肝腫瘍の性ホルモン依存とリュープロレリンによる予防)

中谷 玉樹 (外科学第二)

ジエチルニトロソアミン (DEN) 誘発マウス肝腫瘍モデルを用いて性ホルモンの作用と内分泌療法, 特に前立腺癌の治療に臨床応用されているリュープロレリンについて検討した。雌雄のB6C3F<sub>1</sub>マウスを用い,

性ホルモンの変化によるマウス肝の腫瘍発現率, 平均腫瘍個数, 平均腫瘍径及び, 肝腫瘍内のBrdU染色等でみると, 雄マウスでは去勢により腫瘍の発現率, 平均腫瘍数及び平均腫瘍径の有意の低下がみられ, 雌マウスではテストステロン投与によりそれらが有意に増加した。これらの結果からテストステロンは, 肝腫瘍の発現及び増殖に強く影響していた。また, 外科的去勢及び薬物的去勢であるリュープロレリン投与は肝腫瘍を有意に減少させ, ヒト肝腫瘍の発生と増殖における内分泌療法の可能性が示唆された。

### 3. A hematopoietic-specific transmembrane protein, Art-1, is possibly regulated by AML1

(AML1により転写調節される新規血球特異的膜蛋白 Art-1の同定)

原田 結花 (原医研・臨床第一(血液内科))

8;21転座型白血病ではAML1/ETOによって骨髄球系の分化が阻害されるが, 白血病化は幹細胞レベルで生じている。そこでAML1/ETOの赤芽球系分化への影響を, テトラサイクリン誘導AML1/ETO発現システムを導入したMEL細胞株で検討した。AML1/ETO発現MEL細胞では分化及びグロビン産生が抑制された。よってAML1/ETOが赤芽球系においてもAML1依存性の転写を抑制すると示唆された。次にこの細胞を用いてAML1の標的遺伝子の同定を試み, tetraspan superfamilyの一つである新規膜蛋白 Art-1をクローニングした。Art-1遺伝子は造血組織特異的で全血球系に発現していた。またAML1/ETOを過剰発現させると低下し, AML1を過剰発現させると増加した。更にMEL細胞の分化に伴って増加した。よってArt-1はAML1の標的遺伝子として赤芽球分化に関与すると考えられた。

### 4. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke —sequential change and differences in stroke subtype—

(脳梗塞急性期の血管内皮因子と接着分子 —経時的変動と脳梗塞病型による違い—)

小塚 和子 (内科学第三)

動脈硬化症や脳梗塞の発生・進展に血小板や血管内皮細胞が深く関与することが知られている。そこで脳梗塞発症52症例において、血管内皮因子である von Willebrand factor (vWf), soluble thrombomodulin (sTM) と接着分子である soluble P-selectin (sP-selectin), soluble E-selectin (sE-selectin) を測定し、脳梗塞病型による違いや発症時から発症1ヶ月後の経時的変動を検討した。対照には年齢を一致させた86例を用いた。

vWf と sP-selectin は、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞ともに対照と比較して有意に上昇していた。しかし、sTM と sE-selectin は両病型間で違いがあり、経時的変動にも有意差が認められた。

今回の結果は、脳梗塞の発症や進展の解明や今後の治療を考えるうえで重要と考えられた。

#### 5. High-frequency oscillations in human posterior tibial somatosensory evoked potentials are enhanced in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy

(ヒト脛骨神経刺激による体性感覚誘発電位の高周波振動はパーキンソン病や多系統萎縮症で増幅される)

井上 健 (内科学第3)

第一次体性感覚誘発反応である P37 電位に重なり出現する高周波振動 (HFOs) を健常者のみならず、パーキンソン病患者や多系統萎縮症患者において記録することに成功した。シグナル対ノイズ比を上げるための方法として高速サンプリング数 (20kHz/channel) を用い、さらに多数の反応波形を加算平均 (9998回) した。広域周波数帯域で記録された P37 電位に重なる誘発反応から 600-900 Hz の高周波フィルターを使

用して HFOs の成分を抽出しえた。有意に増大した HFOs がパーキンソン病患者と多系統萎縮症患者において認められた。さらに HFOs の罹病期間の長さ (4年以上) が HFOs の振幅の増大に関与していることが明らかにされた。これらの結果より HFOs が基底核の障害によって増幅された可能性が示唆された。

#### 6. Morphology of the human atrioventricular node is age dependent: A feature of potential clinical significance

(ヒト房室結節形態の年齢依存性変化: その臨床的意義)

脇 研 自 (小児科学)

【目的】房室結節 (AVN) を中心に房室中隔接合部領域、特に inferior extension (Ext) や transitional cell zone (T zone) の年齢に伴う形態学的変化を明らかにすること。

【方法】40の心標本を使用し、房室中隔接合部領域の連続組織切片を作成。AVN の形態 (compact AVN (C) と right/left Ext) や T zone について観察した。

【結果】C に対する right Ext (Rt) の長さの比 (Rt/C ratio) は年齢の増加に伴い有意な増加が認められ、一方 left Ext (Lt) に関して (Lt/C ratio) は軽度増加の傾向を示すも有意差は認められなかった。Rt と Lt は年齢が増加するにつれて両者がお互いに離れた位置関係となる傾向が認められた。

【結論】AVN は年齢に依存した特徴的な形態変化を示すことが示された。年齢に依存して Ext が長くなることが房室結節リエントリーの発生しやすい状況をもたらし、そのためこの病態が乳児に比べて若年成人により多くみられる原因と推察された。