

# 広島大学医学集談会

(平成15年1月6日)

## —学位論文抄録—

### 1. A volumetric study of amygdala in cancer survivors with intrusive recollections

(侵入性想起を有するがん生存者の扁桃体体積に関する研究)

松岡 豊

創生医科学専攻先進医療開発科学講座(精神神経医科学)

がん生存者における侵入性想起と扁桃体の形態学的関連性について検討した。この研究は倫理委員会による審査後、対象者から文書による同意を得た後に行われた。対象は国立がんセンター東病院にて初発乳がんの手術を受け、3年以上経過した55歳以下の女性患者である。侵入性想起は半構造化面接にて評価し(カップ係数=1.0)、扁桃体体積は頭部MRI施行後、画像解析ソフトを用いて計測した(級内相関=0.94)。侵入性想起あり群(N=35)はなし群(N=41)に比して扁桃体体積が4.2%小さいことが示され、年齢、身長、うつ病の罹病期間で補正しても有意性に変化はなかった。体積差が症状発現の結果出現したのか、それとも症状発現以前に存在していたのかについては横断研究というデザイン上の制約のため不明であるが、今回初めてがん生存者の侵入性想起が扁桃体体積と有意な関連があることが示された。

### 2. Bcl-2 in normal tissue cells: the roles of the anti-apoptotic protein on cell senescence and death, and its clinical significance as a toxicity marker of anticancer agents

(正常組織細胞における Bcl-2: 細胞老化・細胞死に果たす役割と抗癌剤副作用予測指標としての臨床的意義)

#### 1) Senescent cells are resistant to death despite low Bcl-2 level

(老化細胞は Bcl-2 の発現が低いにもかかわらず細胞死に耐性である)

#### 2) Bcl-2 in cancer and normal tissue cells as a prediction marker of response to 5-fluorouracil

### (5-fluorouracil 応答予測指標としての癌および正常組織細胞における Bcl-2)

佐々木 正雄

原医研 ゲノム疾患治療研究部門(遺伝子診断・治療開発研究分野)

アポトーシス抑制因子 Bcl-2 は様々なストレスによる細胞死を抑制することが知られており、正常組織細胞における Bcl-2 と細胞老化との関連、さらに有害応答予測指標としての有用性について検討した。正常組織細胞は老化とともに Bcl-2 発現が低下したが H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> および 5-FU による細胞死誘導に耐性を示し、老化した Bcl-2 導入細胞および臨床検体正常組織の Bcl-2 発現量もその 5-FU 感受性と関連しなかった。しかしながら、腫瘍細胞および若い Bcl-2 遺伝子導入正常線維芽細胞では両者は深く関連し、Bcl-2 が 5-FU による細胞死を抑制することが示された。老化細胞の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 誘導細胞死では細胞周期の停止がより重要な因子であることも示唆されたことから、Bcl-2 は老化細胞の細胞死感受性には深く関与せず、そうした細胞の混在が正常組織 Bcl-2 の 5-FU 副作用予測指標としての展開を困難にしているものと考えられた。

### 3. Impairment of splenic B and T lymphocytes in the early period after severe thermal injury: immunohistochemical and electron microscopic analysis

(重症熱傷受傷後早期における脾臓 B 及び T 細胞の障害: 免疫組織化学及び電子顕微鏡による解析)

前川 隆英

展開医科学専攻病態制御医科学講座(麻醉蘇生学)

重症熱傷後早期の脾臓リンパ球の形態学的変化を研究した。ラットに約30%の全層熱傷を作成し、2, 5, 12, 24, 48時間後に屠殺し、脾臓を摘出して、組織学的、免疫組織化学的、及び電子顕微鏡的観察を行った。その結果、組織学的観察においては、熱傷2時間後では白脾髄辺縁帯が著明に拡大し強い鬱血が見られたが、5時間後ではリンパ球数は減少していた。48時間後ではリンパ濾胞の再生所見が見られた。免疫組織化学的観察においては、B細胞は2時間後では辺縁帯に多数

集積し、5時間後では減少していた。リンパ鞘外側のT細胞は2時間後では少数となり、48時間後では増加していた。電子顕微鏡的観察においては、アポトーシス細胞やそれらを貪食した macrophage が認められた。今回の結果から、重症熱傷後早期より多数のB細胞がアポトーシスなどにより著明に減少し、48時間後頃よりT細胞とともに再生所見を呈することが証明された。

#### 4. A-kinase anchoring protein AKAP220 binds to glycogen synthase kinase-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ) and mediates protein kinase A-dependent inhibition of GSK-3 $\beta$

(A-kinase anchoring protein AKAP220 は glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) と結合し、protein kinase A による GSK-3 $\beta$  の活性を制御する)

丹治 知恵

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (分子内科学)

Glycogen synthase kinase-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ) は EGF やインスリン、Wnt 等の細胞外刺激によりその活性が制御され、種々の細胞機能を制御する。GSK-3 $\beta$  は PKA, PKB, PKC, p90Rsk 等によりリン酸化されることでその活性が抑制されるが、シグナルを選択的に獲得する仕組みは明らかではない。本研究では GSK-3 $\beta$  に伝えられるシグナル伝達の選択性及び特異性の仕組みを明らかにするために GSK-3 $\beta$  と結合する蛋白質のスクリーニングを行い、A-kinase anchoring protein (AKAP) 220 を同定した。PC12 細胞において内在性の AKAP220 は GSK-3 $\beta$  や PKA, 1型蛋白質脱リン酸化酵素 (PP1) と複合体を形成した。AKAP220 の C 末端側で GSK-3 $\beta$  は結合し、これは PKA や PP1 の結合部位とは異なっていた。また、ジブチル cAMP あるいはカリキュリン A で細胞を処理すると GSK-3 $\beta$  の活性は低下し、AKAP220 と複合体を形成している GSK-3 $\beta$  の活性はさらに低下した。したがって、GSK-3 $\beta$  は AKAP220 と複合体を形成することにより、その活性が PP1 と PKA により効率よく制御されることが示唆された。

#### 5. Injectable magnetic liposomes as a novel carrier of recombinant human BMP-2 for bone formation in a rat bone defect model.

(ラット骨欠損モデルにおける骨形成のための rhBMP-2 の新しい担体である注射投与可能な磁性体リポソーム)

松尾 俊宏

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (整形外科)

磁場を用いることにより集積可能な液性の磁性体リポソームを Bone Morphogenetic Protein (BMP) の担体として用い、骨形成能を検討した。

10週齢 SD ラットの大腿骨に 5 mm の骨欠損を作成し、骨欠損間にネオジウム磁石を留置した。各種の濃度の BMP を封入した磁性体リポソームおよびリポソームを作成し、投与時期を変え、経皮的に骨欠損間に注射投与した。経時的な X 線評価およびモデル作成後 9 週でのマイクロ CT による新生骨面積の測定、組織評価、骨強度測定を行った。

高濃度の BMP を封入した磁性体リポソームをモデル作成直後に投与した群のみ骨欠損間に架橋形成を認めた。

磁性体リポソームは注射投与可能で磁力の作用により強力な局所集積性があり、徐放性で持続的に BMP を作用させることができる。したがって BMP の担体に用いることにより、骨欠損に対し低侵襲で良好な骨新生を得ることが可能であると考えられる。

#### 6. Clinical characteristics and pathophysiology of risk factor for severe reflux esophagitis - using a new method to assess esophageal function -

(逆流性食道炎の重症化因子の臨床的特徴とその病態 —新たな食道運動機能評価法を用いて—)

##### 1) Clinical characteristics and natural history of patients with low-grade reflux esophagitis

(軽症型逆流性食道炎の臨床的特徴とその自然経過)

##### 2) Evaluation of esophageal motility by endosonography using a miniature ultrasonographic probe in patients with reflux esophagitis

(逆流性食道炎患者における細径超音波プローブを用いた食道運動機能の評価)

眞部 紀明

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)

【対象と方法】対象は軽症型逆流性食道炎 (RE) と診断され、以後無治療で経過を追えた (平均5.5年) 105例であり、これらの自然経過と重症化因子について検討した。また、RE 患者 9 例と健常対象者 10 例を対象とし、細径超音波プローブ (MUP) を使用し、水 20 cc を嚥下した際の食道筋層の収縮率、壁のコンプライアンス、収縮時間について検討した。