

割を検討した。*Agtr2^{-/-}*では野生型(*Agtr2^{+/+}*)と比較して、MI後2週間の心拡大は高度で、死亡率が有意に高かった。心重量および肺重量は*Agtr2^{-/-}*で大きかった。病理組織学的に検討した心筋細胞断面積には差はなく、間質の浮腫または心筋細胞長軸方向への肥大が考えられた。間質線維化には差を認めなかった。不整脈、心破裂の頻度および心臓におけるAT1Rの発現量にも差はなかった。以上の結果より、AT2RはMI後急性期の心不全に対して保護的に働く事が明らかになった。

10. Leptin causes nitric oxide independent coronary artery vasodilation in humans

(レプチンは一酸化窒素非依存性にヒト冠動脈を拡張する)

松田 圭司

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)

レプチンは脂肪細胞より産生され、食欲の抑制、エネルギー消費の増大を引き起こす。また、急性期に交感神経活性が亢進するにもかかわらず血圧は上昇しないことが報告され、レプチンによる血管拡張作用の存在が示唆された。本研究では、レプチンのヒト冠動脈への急性効果と、NOの関与の有無を検討した。冠動脈造影検査にて有意狭窄を認めなかった男性11例(平均年齢60才)を対象とし、冠動脈内にレプチンを三段階の濃度で投与した。5分後にL-NMMA 200 μmol を投与、その後、同量のレプチンを投与した。冠血流速度より冠血流量を算出し、冠動脈径および冠血流量の変化をL-NMMA投与前後で比較した。レプチン投与により冠動脈径および冠血流量は有意に増加した。L-NMMA投与前後でレプチンの冠動脈拡張および冠血流量増加作用は変化を認めなかった。レプチンはヒト冠動脈を拡張させ、その反応はNO非依存性であると考えられた。

11. Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis

(関節リウマチ患者における少量メトトレキサート療法感受性とTYMSおよびMTHFR遺伝子多型)

熊谷 和彦

展開医科学専攻病態制御医科学講座(分子内科学)

関節リウマチにおける少量メトトレキサート

(MTX)療法の感受性と遺伝子多型との関連性を検討し、至適投与量を決定するオーダーメイド治療の可能性を明らかにすることを目的とした。

関節リウマチ患者167例の白血球DNAを用いて、TYMSのプロモーター領域多型と3'非翻訳領域多型およびMTHFRのC677TとA1298C多型の計4カ所の遺伝子型及びその頻度を解析し、MTXの副作用発現、有効用量およびCRP改善率と各遺伝子型との関連を検討した。副作用発現と各遺伝子多型は有意な関連性を示さなかったが、TYMS高活性型を示す症例は、有意に高用量のMTXを必要とし、より高いCRP改善率を示した。また、TYMSの多型頻度は、いずれも人種差が認められた。

以上より、TYMS多型診断はMTX至適投与量を決定する手段となる可能性があり、日本人独自のMTXの使用基準を設定する必要性が示唆された。

12. Changes in serum macrophage-related factors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy caused by intravenous immunoglobulin therapy

(免疫グロブリン静注療法による慢性炎症性脱髄性多発神経炎患者における血清マクロファージ関連因子の変動)

越智 一秀

創生医科学専攻病態探究医科学講座(脳神経内科学)

慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)患者に対するIVIgのマクロファージ($M\phi$)への影響を明らかにするため、 $M\phi$ 関連因子としてMacrophage-colony stimulating factor(M-CSF)とMonocyte chemotactic protein-1(MCP-1)を血清中にて経時的に測定した。対象はCIDP 19例。19人中10人(52.6%)の患者で、IVIgに対する反応性を認めた(responder)。M-CSFとMCP-1ともに治療前の血清中濃度は対照と差はなかったが、1日目投与直後で有意に高値を示し($p < 0.05$)、2日目には治療前値に戻った。1日目投与直後の値はresponderが有意に高値であり、経口免疫抑制薬の併用の有無による差はなかった。IVIgの作用機序に、M-CSFやMCP-1などの $M\phi$ 関連因子を介した免疫調節が関与していることを示唆すると思われた。

13. 多発性脳梗塞における聴覚性事象関連電位の検討

趙 金花

創生医科学専攻病態探究医科学講座(脳神経内科学)