

mechanisms whereby infected bile accelerates pigment stone formation.

(ビリルビンの脱抱合過程におけるコレステロール結晶化の抑制と色素石の形成促進について)

中井 訓 治

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)

抱合型ビリルビンの β -glucuronidase による脱抱合現象に伴う胆汁中脂質担送体の脂質分布の変化に着目して、コレステロール胆石形成過程に対するビリルビン代謝の影響とその機構を検討した。 β -glucuronidase 存在下ではコレステロール結晶析出時間は遅延

し、析出量も低下した。一方、非結晶成分を主体とする胆汁沈殿層量は増加した。胆汁沈殿層中コレステロール量は増加し、上清中コレステロール量は低下した。脂質担送体への脂質分布においてベジクル分画のコレステロール濃度が低下した。すなわち、脱抱合されたビリルビンはコレステロールと非結晶性沈殿層を形成し、胆汁上清層中のコレステロール量の相対的低下を惹起し、胆汁ベジクルを安定化することによりコレステロール結晶化を抑制することが推定された。以上よりビリルビン代謝は色素胆石のみならず、コレステロール胆石形成過程にも深く関与することが明らかとなった。

第 4 7 7 回

広島大学医学集談会

(平成15年12月4日)

—学位論文抄録—

1. Hyperglycemia is associated with insulin secretion, lipid levels, and arterial stiffness.

(高血糖はインスリン分泌、血清脂質および動脈硬化度と関連する)

大 下 加 代

展開医科学専攻病態制御医科学講座(分子内科学)

【目的】どの程度の空腹時血糖値においてインスリン分泌動態及び脂質代謝の異常が出現するのか、arterial stiffness が空腹時血糖値 (FPG)、負荷後2時間血糖値 (2h PPG) と関連するのか、を明らかにする。

【方法】1) 検診受検者8923名に75 g OGTT を施行、FPG 別に群別。インスリン、脂質の平均値の分布について検討。

2) 検診受検男性159名に75 g OGTT を施行し加速度脈波を測定、b/a を算出。各臨床検査データと b/a の相関を検討した後 b/a を目的変数とする Stepwise 回帰分析を行った。

【結果】1) FPG 別の負荷後2時間インスリン、 Σ インスリンの平均値の頂値は120-130 mg/dl に存在。TG は FPG 80-120 mg/dl の間は増加、HDL-C は 80-110 mg/dl 付近までは低下し、その後変化せず。

2) b/a は年齢、身長補正後 FPG、2h PPG、拡張期血圧との間に有意相関を認めた。ステップワイズ回帰

分析では年齢、2h PPG が b/a の有意な説明因子であった。

【結語】空腹時血糖 126 mg/dl への診断基準値の変更は妥当であるが、2h PPG は動脈硬化進展の観点からも重要な意義を持ち、75 g OGTT は有用な検査であると考えた。

2. Siah-1 facilitates ubiquitination and degradation of synphilin-1

(Siah-1 は synphilin-1 のユビキチン化と分解を促進する)

永 野 義 人

創生医科学専攻病態探究医科学講座(脳神経内科学)

パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患で、病理学的には中脳黒質のドーパミン神経細胞の変性、消失や Lewy 小体が出現することが特徴である。 α -synuclein 結合タンパク質 Synphilin-1 は Lewy 小体の中心部分を構成し、Parkin によりユビキチン化、分解が促進される。本研究では Synphilin-1 に結合するタンパク質の探索を行い、Synphilin-1 を分解する新たなユビキチンリガーゼ Siah-1 を同定した。Siah-1 は Parkin 同様 Synphilin-1 のユビキチン化と分解を促進した。Synphilin-1 はドーパミン放出を抑制したが、Siah-1 は Synphilin-1 の分解を促進することによりドーパミン放出を回復させた。Siah-1 は

Parkin と相補的に機能し Synphilin-1 の分解を促進することにより神経伝達に関与している可能性が考えられた。

3. Expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bak, Bcl-X, and Bcl-2, and clinical outcomes for gastric cancer patients treated with bolus 5-fluorouracil

(5FU 急速静注療法を施行した胃癌患者の thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bak, Bcl-X, Bcl-2 の発現と臨床結果)

田原 信

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)

【背景】MTX/5FU 交替療法を含む 5FU 急速静注療法の抗癌剤感受性因子の検討はこれまでほとんど検討されていない。

【目的】MTX/5FU 交替療法を施行した胃癌患者の治療効果と thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bak, Bcl-X, Bcl-2 の発現との関係を検討。

【対象】国立がんセンター東病院にて MTX/5FU 交替療法を施行した胃癌患者38例の内視鏡生検組織を免疫組織学的に検討。

【結果】評価可能病変を有する29例の奏効率は28%であったが、Bak (-) 症例は、Bak (+) 症例より高い奏効率を示した (39% vs 9%, $p=0.1096$)。全症例の生存期間中央値は、256日であったが、Bak (-) 症例は Bak (+) 症例と比較して有意に長い生存期間を示した (302日 vs 134日, $p=0.0044$)。また Bcl-X (-) 症例は、Bcl-X (+) 症例と比較して有意に長い生存期間を示した (302日 vs 215日, $p=0.0080$)。さらに Bak (-) かつ Bcl-X (-) 症例は、その他と比較して有意に長い生存期間を示した (373日, $p<0.0001$)。

【総括】5FU 急速静注療法における Bak の発現は抗癌剤感受性・予後予測因子になり、また Bcl-X の発現、Bcl-X と Bak 両方の発現は予後予測因子になる可能性が示唆された。

4. Clinical Significance of Angiogenic Factor Expression at the Deepest Invasive Site of Advanced Colorectal Carcinoma

(進行大腸癌浸潤先進部における血管新生因子発現

に関する臨床病理学的・免疫組織学的解析)

海生 英二郎

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】外科的切除された進行大腸癌152例を用い、血管新生因子の発現を免疫組織学的に検索し臨床病理学的事項との関連を検討した。

【結果】癌浸潤先進部での VEGF, PD-ECGF および VEGF-C の発現は共に脈管侵襲、転移および予後と有意に関連していた。

【結論】検討した分子病理学的因子のうち、大腸癌浸潤先進部での VEGF の発現のみが、従来の病理組織学的因子とは独立した予後推定因子であった。また VEGF 発現の有無とリンパ節転移の有無とを組み合わせることにより、術後の補助化学療法適応例や厳格な経過観察を要する症例の拾い上げに有用である。

5. Food deprivation enhances somatostatin and somatostatin receptor subtype expression in rat colon

(絶食によるラット大腸ソマトスタチン及びソマトスタチン受容体サブタイプ発現の亢進)

城戸 珠子

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)

腸管ソマトスタチン及びその受容体サブタイプ (sst1-5) の、摂食・絶食による変化について検討した。

【対象と方法】体重約 200g Wistar 系雄性ラットを 48時間絶食群、自由摂食群に分け、断頭屠殺。回腸・大腸の、①ソマトスタチン濃度 (RIA 法)、②ソマトスタチン mRNA (ノーザン法 or RT-PCR)、③ソマトスタチン受容体サブタイプ mRNA (RT-PCR) について検討した。

【結果】大腸では、絶食によりソマトスタチン濃度及びその mRNA は有意に増加した。受容体は sst1, sst2, 及び sst3 mRNA の発現を認め、絶食により sst2 及び sst3 mRNA の発現が有意に増加した。小腸ではソマトスタチン mRNA の増加以外は有意な変化を認めなかった。

【考察】ラット大腸では48時間絶食によりソマトスタチン及びそのレセプターの発現亢進を認め、ソマトスタチンは絶食下での適切な生理状態の維持に関わっていると推察された。

6. Clinical surveillance of surgical imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a Japa-