

# 広島大学医学集談会

(平成16年1月5日)

—学位論文抄録—

## 1. Some approaches to treatment of patients with thyroid nodular diseases in the Semipalatinsk region of Kazakhstan.

(カザフスタン共和国セミパラチンスク地方の核実験場周辺地域における良性甲状腺結節の治療に対する試み)

Zhaxybay Shaimardanovich Zhumadilov  
原爆放射線医科学研究所(附属国際放射線情報センター)

【目的】カザフスタン共和国・セミパラチンスクの核実験場周辺地域では放射線被曝の後障害により甲状腺結節が多発することが知られている。今回は甲状腺結節への5.0%phenol注入によるエコー下経皮的硬化療法(PIITP)の有用性について比較・検討を行った。

【方法・結果】26歳から77歳まで(平均年齢:  $52.9 \pm 1.3$ 歳)の74名(女性72名, 男性2名)に硬化療法を施行した。治療前, 1, 3, 6, 12ヵ月後にエコー下で結節の容積測定と吸引細胞診を行った。硬化療法による甲状腺結節の12ヵ月後の縮小率は adenoma では平均55.5%, colloid nodule では平均60.1%であった。

【考察】PIITPは良性甲状腺結節を縮小させるのに有用であった。PIITPがセミパラチンスクの核実験場周辺地域における新たな治療選択のひとつに加わる可能性が期待される。

## 2. A single nucleotide polymorphism in the transmembrane domain coding region of *HER-2* is associated with development and malignant phenotype of gastric cancer

(*HER-2* 遺伝子の細胞膜貫通部位コード領域における一塩基多型は胃癌の発生及び悪性度と関連する)

倉岡和矢  
創生医科学専攻探索医科学講座(分子病理学)

癌遺伝子 *HER-2* の細胞膜貫通部位コード領域の *Ile/Val* cSNP (single nucleotide polymorphism) と胃癌との関連を症例対照研究及び臨床病理学的解析により検討した。使用した症例は胃癌症例212例及び対照例287例である。遺伝子型は, 非癌部胃粘膜よりゲノムDNAを抽出しPCR-RFLP法にて解析した。胃癌症例において *Val* allele を持つ遺伝子型は対照例に比べ統計学的に有意に多かった。胃癌症例における臨床病理学的な検討では, より深い深達度を示す症例, リンパ節転移を伴う症例, より進んだ病期にある症例では, *Val* アリルを持つ遺伝子型が統計学的に有意に多かった。これらのうち病期との関連が最も強く ( $p < 0.001$ ), さらに, 多変量解析により病期を規定する因子のうち SNP と最も強く相関するのはリンパ節転移の有無であることが判明した。以上より, *HER-2* 遺伝子の細胞膜貫通部位コード領域における SNP は胃癌の発生及び悪性度と関連することが示され, この多型は胃癌の発生や悪性度の有用なマーカーとなり得ることが示唆された。

## 3. Elevated C-reactive protein is a risk factor for the development of type 2 diabetes in Japanese Americans

(日系米人においてC反応性蛋白の高値は糖尿病発症の危険因子である)

中西修平  
展開医科学専攻病態制御医科学講座(分子内科学)

【目的】遺伝的には日本人と同一と考えられるが糖尿病発症率が約2倍の日系米人の血清高感度CRP(hsCRP)を測定し, 糖尿病発症における意義を検討する。

【対象・方法】対象は1988年から2000年までの医学調査を2回以上受診した非糖尿病の米国在住日系米人男性396名, 女性551名で, 初回受診時のhsCRP値とその後の糖尿病発症の有無との関係を男女別に検討した。

【結果】Cox比例ハザードモデルにおいて, hsCRP

で四分した糖尿病発症のハザード比は、最低値群に対し最高値群は男性で2.84 (95%信頼区間 1.09-7.39)、女性で3.11 (1.09-7.39) と有意な上昇であった。また男女とも四分値の上昇につれてハザード比が上昇する有意な正のトレンドを認めた。

【結語】 日系人において hsCRP の高値は糖尿病発症の危険因子と考えられた。また糖尿病発症の病態生理に炎症が関与している可能性が示唆された。

#### 4. Determination of total homocysteine in dried blood spots using high performance liquid chromatography for homocystinuria newborn screening

(ホモシスチン尿症新生児スクリーニングに対する HPLC 法による濾紙血中の総ホモシステイン濃度の測定)

Andi Dwi Bahagia Febriani

展開医科学専攻病態情報医科学講座(小児科学)

【背景】 ホモシスチン尿症に対する現行のスクリーニングはガスリー法でメチオニンを測定することで実施されているが、メチオニン非上昇例の見逃しなどの問題が指摘されている。そこで、見逃しが最も少ない検査対象として考えられているホモシステインに注目し、HPLC を用いて乾燥血液濾紙 (DBS) 中のホモシステインを測定する方法を開発し、新生児マススクリーニングに応用を試みた。

【方法】 3 mm の DBS を抽出液中で10分超音波処理し、その抽出液を dithioerythritol で還元後、4-aminosulfonyl-7fluoro-2, 1, 3-benzoxadiazole でホモシステインを蛍光化し、HPLC で測定した。

【結果】 本方法によれば、DBS と血清の tHcy 濃度の間には良好な直線性 ( $r=0.996$ ) と十分な精度 (変動係数範囲 2.7-5%) を示し、さらに、対照群と患者の検体の双方で、DBS と血清の濃度は有意の相関を示した (対照  $r=0.932$ , 患者  $r=0.952$ )。7日間の室温および4℃保存で DBS 中 Hcy 濃度は、統計学的に有意の低下を示さなかった ( $p>0.05$ )。早期産児、満期産児、正常成人の DBS 中のホモシステインは各々  $1.4\pm 1.0$ ,  $2.5\pm 1.6$ ,  $4.9\pm 1.5$   $\mu\text{M}$  であった。2例の cystathionine- $\beta$ -synthase 欠損症はそれぞれ  $22.7\pm 2.88$ ,  $29.3\pm 1.90$   $\mu\text{M}$ , また1例の 5, 10-methylentetrahydrofolatereductase 欠損症は  $41.3$   $\mu\text{M}$ , と明らかな高値をしめした。

【結論】 ホモシステインを測定する本方法は一検体

あたりの測定時間も短く、信頼性も高く、メチオニンを測定する現行法に代わるべき方法と考える。

#### 5. The ligands of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma inhibit growth of human esophageal carcinoma cells through induction of apoptosis and cell cycle arrest.

(食道癌細胞株を用いた PPAR gamma ligand 投与におけるアポトーシスの誘導と細胞周期停止による抗腫瘍効果に関する検討)

藤井大輔

原爆放射線医科学研究所 (腫瘍外科)

【方法】 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$  リガンドである Troglitazone による抗腫瘍効果とその作用機序の検討を食道癌細胞株 TE1. 3. 7. 8. 12. 13 を用いて行った。

【結果】 Troglitazone には TE7. 8. 12. 13 が time and dose dependent に抗腫瘍効果を認めたが PPAR  $\gamma$  蛋白の発現とは相関しなかった。作用機序の検討を行ったところ、G1期細胞の増加も認められ、蛋白発現において P27 などの増強や CyclinD の減少も認められた。更にアポトーシスの誘導も確認され、経時的にアポトーシス関連蛋白発現の増加が認められた。

【総括】 PPAR  $\gamma$  リガンドは食道癌細胞株に対して抗腫瘍効果を有し、その機序として細胞増殖の抑制と同時にアポトーシスの誘導による可能性が示唆された。

#### 6. Accumulation of $\beta$ -catenin protein and mutations in exon 3 of $\beta$ -catenin gene in gastrointestinal carcinoid tumor

(消化管カルチノイド腫瘍における  $\beta$ -catenin の蓄積と  $\beta$ -catenin 遺伝子の変異)

藤森正彦

創生医科学専攻先進医療開発科学講座(外科学)

消化管カルチノイド 72例を対象とし、カルチノイドにおける Wnt シグナル伝達経路異常の解析を行った。 $\beta$ -catenin, cyclin D1 の免疫染色と  $\beta$ -catenin, APC 遺伝子のダイレクトシーケンスを行った。 $\beta$ -catenin 免疫染色では、57症例 (79.2%) が陽性で、cyclin D1 免疫染色は61症例 (84.7%) が陽性であった。 $\beta$ -catenin 遺伝子異常は27症例 (37.5%) に認め、