

(心拍変動の低下は2型糖尿病における心臓性突然死の危険因子である)

片岡雅明
展開医科学専攻病態制御医科学講座(分子内科学)

【目的】糖尿病による心拍変動の低下が心臓性突然死(SCD)を予知することが可能かどうか検討した。

【対象・方法】1983年1月から2001年5月までに75gブドウ糖負荷試験と心拍変動を同時期に測定した35~69歳の8,917人を対象とした。心拍変動は、心電図で100心拍を測定し、その変動係数(CV_{R-R})を指標とした。原因死は死亡小票をもとに分類した。症状発現後24時間以内の予期せぬ死亡のうち、ICD-9で410-414, 428によるものをSCDとした。

【結果】平均6.5±4.8年(1ヶ月~19.3年)の間に706人が死亡し、うち56名がSCDであった。Cox比例ハザードモデルを用いて糖尿病でのSCDの要因を検討すると、CV_{R-R}が2.2%未満群は2.2%以上群に比し虚血性心疾患の危険因子と調整後も相対危険度2.07(95%CI 1.02~4.17)と有意な要因であった。累積発症率は糖尿病でCV_{R-R}<2.2%群は、CV_{R-R} 2.2%≧群に比し有意なSCDの発症率の増加が見られた(p<0.007)。

【結語】糖尿病で心拍変動の低下している症例では心臓性突然死が多かった。

14. Estrogen regulates the production of VEGF for osteoclast formation and activity in *op/op* mice.
(大理石骨病マウスにおいてエストロゲンは破骨細胞の形成および活性化をつかさどる血管内皮増殖因子(VEGF)の産生を調節する。)

児玉一郎
展開医科学専攻病態制御医科学講座(産科婦人科学)

M-CSF活性を欠損する大理石骨病(*op/op*)マウスにも少数の破骨細胞が認められ、VEGFがその重要な因子であることを以前報告した。今回*op/op*マウスの卵巣を摘出(OVX)し、破骨細胞の増殖が引き起こされるか否かを検討した。8週齢の雌*op/op*マウスにOVXあるいは偽手術(Sham)を施した。術後2週より破骨細胞はShamマウスに比しOVXマウスにおいて有意に増加した。OVXマウスに対するE2投与は破骨細胞増加を有意に抑制した。血清中VEGF濃度はShamマウスに比しOVXマウスにおいて有意に上昇していた。骨組織中のVEGFおよび破骨細胞分化因子(RANKL)のmRNA発現はShamマウスに比しOVXマウスにおいて有意に高かった。OVXマウスに対するVEGF拮抗剤投与は破骨細胞増加を抑制した。以上よりエストロゲン欠乏はVEGF産生を亢進し、破骨細胞形成を促進することが証明された。

第479回

広島大学医学集談会

(平成16年2月5日)

—学位論文抄録—

1. Influences of *Helicobacter pylori* infection on tumor growth and mucin expression of early gastric carcinomas
(早期胃癌の腫瘍増殖と粘液形質発現に及ぼすヘリコバクター・ピロリ菌感染の影響)

佐々木 敦 紀
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)

【目的】胃癌の増殖と粘液形質発現に及ぼす*H. pylori*感染の影響を明らかとする。

【方法】免疫組織学的手法により、まず、*H. pylori*陽性・陰性・除菌後の早期胃癌における細胞増殖と血管新生の程度を評価した。また、胃粘膜内分化型腺癌を腫瘍細胞の粘液形質により分類し、胃型と腸型の癌の背景粘膜を比較した。

【結果】細胞増殖の程度は陽性癌、除菌後胃癌、陰性癌の順に高く、3者間すべてに有意な差を認めた。血管新生の程度は陽性癌が除菌後胃癌と比較して有意に高かった。また、背景粘膜において、組織学的に腸型

の癌で好中球浸潤・慢性炎症細胞浸潤・*H. pylori* 密度、胃型の癌で固有腺萎縮・腸上皮化生の程度が高い傾向を認め、血清学的にも胃型の癌の背景粘膜で固有腺萎縮が有意に強いことが示された。

【結論】*H. pylori* 感染が胃癌の増殖に促進的に働く可能性が示された。また、*H. pylori* 感染による急性・慢性炎症が分化型腺癌における腸型の粘液形質発現に関与し、胃型の分化型腺癌の背景粘膜では固有腺萎縮が進行していることが示された。

2. Potential involvement of IL-8 and its receptors in the invasiveness of pancreatic cancer cells

(ヒト膵癌における IL-8・IL-8 レセプターの発現と浸潤能との関連)

栗田 幸央

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】IL-8 は、ケモカインファミリーに属し、炎症や血管新生との関与が報告されているが、膵癌での詳細な検討は少ない。

【目的】膵癌における IL-8 及びレセプターの発現と、その作用を検討した。

【方法】膵癌切除検体と細胞株を対象とし、IL-8 及びレセプターの発現を、免疫染色、RT-PCR 法及び免疫沈降法で、細胞株と IL-8 の結合能を受容体結合実験で検討した。細胞株に IL-8 を添加し、増殖と浸潤に与える影響及び MMP の発現と活性の変化を検討した。

【結果】切除検体では、約半数に IL-8 及びレセプターの発現を認めた。すべての細胞株において、IL-8 及びレセプターの発現を認め、IL-8 との間に特異的結合を認めた。外来性の IL-8 により、浸潤能の亢進を認め、MMP-2 の発現と活性の亢進を認めた。

【結語】IL-8 は、膵癌において、MMP-2 活性を促進し、浸潤能に関与している可能性が示唆された。

3. Atrial contraction after a surgical isolation of the left atrial posterior wall concomitant with a mitral valve replacement

(心房細動を合併した僧帽弁膜症患者における左心房後壁離断術後の左心房機能)

竹中 創

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】僧帽弁膜症患者で心房細動を合併した患者に対して、左心房後壁離断術を行うと洞調律に復帰することはすでに報告されている。しかしこの術式における術後左心房機能を評価した研究はない。

【対象】対象は1999年1月から2000年12月まで当院にて僧帽弁置換術・左心房後壁離断術を施行された患者のうち洞調律に復帰した患者14人(63±14歳)。術前、術後2-3週間後、1年後に心エコーを用いて心機能評価を行った。

【結果】左心房径は術前と比べ術後は有意に減少(術前50.1±5.1 mm, 2-3週間後:46.0±4.9 mm; p<0.05, 1年後:44.0±6.1 mm; p<0.05)した。左心室径・左心室駆出率は術前後で変化はなかった。左心房機能の指標である Time-velocity integral of the atrial wave (Ai), atrial filling fraction は術後2-3週間後と比べて1年後では有意に増加(Ai:4.5±2.1 cm vs. 5.8±2.3 cm; p<0.05; atrial filling fraction: 15.4±7.7% to 19.2±8.3%; p<0.05)した。

【総括】左心房後壁離断術は洞調律復帰・維持だけではなく、左心房機能の改善も期待できる。

【考察と将来の展望】左心房後壁離断術後の心房機能の改善は、僧帽弁膜症患者の術後の心原性塞栓症を減少することが期待できる。

4. PDE5 Inhibitor Sildenafil Citrate Augments Endothelium-Dependent Vasodilation in Smokers

(Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Sildenafil は smoker の血管内皮機能異常を改善する。)

木村 祐之

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)

【目的】sildenafil は PDE5 の阻害剤であり、cGMP の分解を抑制し血管を拡張させる。また smoker には血管内皮機能異常が存在する。sildenafil が smoker の血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。

【方法】若年男性 smoker (S 群, N=10) と若年男性 non-smoker (N 群, N=10) において、acetylcholine (ACh) と sodium nitroprusside (SNP) に対する前腕血流量 (FBF) の変化を sildenafil (100 mg) 内服前後で plethysmograph を用い測定。NO 合成酵素阻害薬である NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) 投与後に同様の測定を行った。

【結果】sildenafil 内服前の ACh (7.5 g/min) に対する FBF の反応性は、S 群では N 群に比して有意に低値であったが、SNP (1.5 g/min) に対する反応性は同等