

## 第481回

## 広島大学医学集談会

(平成16年5月6日)

## —学位論文抄録—

## 1. Improvement of Atrial Signal-Averaged Electrocardiographic Abnormalities After Radiofrequency Catheter Ablation in Persistent Atrial Flutter

(持続性心房粗動におけるカテーテルアブレーション後の心房加算平均心電図異常の改善)

三浦 史晴

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】近年、発作性心房細動 (AFL) において、心房加算平均心電図 (PSE) を用いてP波の異常が言われている。

【目的】今回我々は、カテーテルアブレーション (RFCA) 後の AFL 例に対して、この PSE を経時的に測定することで AFL において心房内伝導障害が存在し、除細動後に改善するかを検討した。

【方法】PSE で測定したP波長と、電気生理学的検査での心房内伝導時間、心エコーでの各パラメーターとを比較検討した。AFL で、PSE、心エコーを RFCA 後 1 日、7 日、1 ヶ月後と経時的計測した。発作性心房粗動例の RFCA 前後で、同様に PSE と心エコーを検査した。

【結果】①PSE でのP波長は心房内伝導時間と左心房径とよい相関を示した。②発作性心房粗動では、RFCA 前後で、PSE のP波長に影響はなかった。③P波長は、RFCA 直後は延長していたが、1 ヶ月後には、左心房径が変わらないにもかかわらず、短縮した。

【結語】PSE で、AFL 例において、心房内伝導障害が存在し、除細動後1ヶ月で改善することが証明された。

## 2. Initial expression of interferon alpha receptor 2 (IFNAR2) on CD34-positive cells and its down-regulation correlate with clinical response to interferon therapy in chronic myelogenous leukemia (慢性骨髄性白血病の CD34 陽性細胞の IFNAR2 の

治療前の発現と down-regulation はインターフェロン治療効果と相関する)

伊藤 欣朗

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (血液内科)

慢性骨髄性白血病 (CML) 患者における骨髄 CD34 陽性細胞の Type I IFN レセプター (IFNAR1 (AR1) と IFNAR2 (AR2)) 発現を、flow cytometry (FCM) と real-time quantitative PCR (RQ-PCR) で、血清中可溶性レセプター (sIFNR) を ELISA で測定し、臨床の IFN $\alpha$  治療効果 (Good, Poor) との関連性を検討した。FCM: AR2 は、初診患者では全体では正常者より高かった。IFN $\alpha$  治療後 Good 群では AR2 発現が低下したが、Poor 群ではむしろ上昇した。AR1 は全体的に発現量が低く臨床効果との関連性は明らかではなかった。RQ-PCR: 初診時の AR2c mRNA は一部に発現の高い症例があり、IFN $\alpha$  治療後は Good 群でのみ低下した。sIFNR: 初診患者では正常者より高かった。しかし、初診時値と治療後変化とともに、治療効果とは相関しなかった。*in vitro* IFN $\alpha$  添加: 初診患者の骨髄単核球を IFN $\alpha$  刺激すると、Good 群患者でのみ CD34 陽性細胞表面の AR2 の低下が見られた。Daudi IFN $\alpha$  感受性株を IFN $\alpha$  刺激すると AR2 と AR1 の低下が見られたが、非感受性株では見られなかった。以上 IFN レセプターの動態と臨床 IFN $\alpha$  治療効果の関連性が明らかになった。

## 3. Determination of acrolein by headspace solid-phase microextraction gas chromatography/mass spectrometry and its clinical application (ヘッドスペース固相マイクロ抽出法を用いたガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリーによるアクロレイン測定と臨床応用)

高本 聡

展開医科学専攻病態情報医科学講座 (小児科学講座)

アルキル化剤であるシクロホスファミドやイホスフ

アミドは代謝物のアクロレインによる出血性膀胱炎が問題となる。ヘッドスペース固有マイクロ抽出法を用いたガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリーによるアクロレイン測定法を確立したが、短時間にかつ簡便に行うことができ、感度も良好であった。同法を用いたメスナについての検討では、メスナはアクロレインを用量依存性に不活化することが証明され、アルカリ性でより大きなアクロレイン不活化作用を示した。アルキル化剤投与患者における尿中アクロレイン濃度のモニタリングの検討では、尿中アクロレイン濃度は投与開始後数時間（平均 $5.0 \pm 2.7$ 時間）で最高値を示した。尿量が低下すると高値を示す傾向があり、輸液量増量や利尿剤投与で対処した。尿量の維持が重要であると考えられた。アクロレイン測定は出血性膀胱炎の発症予防とその効果的管理において有用であると考えられた。

#### 4. The effect of antibiotics and bismuth on fecal hydrogen sulfide and sulfate-reducing bacteria in the rat

(ラットにおける抗菌薬と bismuth の便中硫化水素および硫化水素産生菌への影響)

大毛 宏 喜

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (外科学)

【目的】大腸の腸内細菌が産生する硫化水素 ( $H_2S$ ) は毒性が高く、潰瘍性大腸炎のような大腸の炎症性疾患の病因への関与が示唆されてきた。抗菌薬が  $H_2S$  産生や、硫化水素産生菌の菌数にどのような影響を及ぼすかを検討した。

【方法】抗菌薬は metronidazole, ciprofloxacin, ならびに潰瘍性大腸炎で用いられる抗炎症剤の sulfasalazine を選択し、対照群を加えた計 4 群で、各群 6 匹のラットを使用した。 $H_2S$  の産生量、便中の sulfide 濃度、便中の硫化水素産生菌の菌数の変化を見た。

【結果】いずれの薬剤も投与前後で硫化水素産生菌の菌数、 $H_2S$  産生とも変化を認めなかった。しかし、抗菌薬と bismuth を併用して投与したところ  $H_2S$  産生の有意な低下を認めた。また硫化水素産生菌は ciprofloxacin と bismuth の併用群で有意に減少した。

【総括】抗菌薬と bismuth の併用投与は、硫化水素産生菌が病因とされる大腸の炎症性疾患に有効である可能性を示唆するものである。

#### 5. Restoration of insulin-like growth factor binding

protein-related protein 1 has a tumor-suppressive activity through induction of apoptosis in human prostate cancer

(IGFBP-rP1 の発現回復は、ヒト前立腺癌にアポトーシスを誘導し、腫瘍抑制作用をもたらす)

牟田口 和 昭

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (腎泌尿器科学)

【目的】前立腺癌における IGFBP-rP1 の腫瘍抑制活性の機序を明らかにする。

【対象と方法】1) ヒト前立腺組織における IGFBP-rP1 mRNA 局在は ISH 法, 2) ヒト前立腺癌細胞株における 5-aza-dC 投与前後の IGFBP-rP1 mRNA 発現, 3) PC-3 に IGFBP-rP1 遺伝子を移入, 樹立した PC-3-rP1 の特性を MTT, Soft agar, および apoptosis assay 法で対照株と比較。

【結果】IGFBP-rP1 mRNA 発現は、正常前立腺上皮と間質細胞に局在したが、前立腺癌細胞には局在せず。5-aza-dC 投与前立腺癌細胞には IGFBP-rP1 発現が回復した。樹立した PC-3-rP1 の増殖速度は対照株より抑制され、足場非依存性増殖能も低く、アポトーシス細胞数は有意に増加した。

【結論】癌細胞ではメチル化によって IGFBP-rP1 発現が抑制され、その回復によってアポトーシスが誘導されて腫瘍増殖抑制活性を示す。

#### 6. The Polycomb group gene *mel-18* modulates the self-renewal activity and cell-cycle status of hematopoietic stem cells

(ポリコーム遺伝子群 *mel-18* による、造血幹細胞の自己複製および細胞周期の調節)

梶 梅 輝 之

創生医科学専攻探索医科学講座 (免疫学)

【背景・目的】近年、ポリコーム遺伝子群の一つである *rae28* や *bmi-1* が造血幹細胞の自己複製能に関わっていることが報告されている。今回我々は、哺乳類ポリコーム遺伝子群 *mel-18* が造血幹細胞自己複製の制御に関与するかを検討した。

【方法】*mel-18* 発現量の異なるマウスを用い、骨髓細胞で CRU を算定し、*in vivo* での検討をした。一方でメチルセルロース法により *in vitro* でも検討した。また、骨髓中 lineage- c-Kit+ Scd3+ flk2- 細胞を純化し、*Hox* 遺伝子群の発現を解析した。さらに正常