

広島大学医学集談会

(平成16年8月5日)

—学位論文抄録—

菅野 啓司

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)

1. The pathogenesis of ligamentum flavum in degenerative lumbar disease

(腰椎変性疾患における黄色靭帯の病態)

1) Morphological changes of the ligamentum flavum as a cause of nerve root compression

(腰椎における黄色靭帯と神経根の解剖学的検討—黄色靭帯の形態と神経根圧迫所見との関連—)

2) The pathology of ligamentum flavum in degenerative lumbar disease

(腰椎変性疾患における黄色靭帯の病理)

奥田 晃章

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (整形外科)

腰椎変性疾患における黄色靭帯の病態を明らかにするため、解剖学的研究と病理学的研究を行った。

解剖学的研究では、黄色靭帯付着部の高位別の相違点を把握できた。また、靭帯中枢部が膨隆した形態は椎間板高の減少に相関し、神経根の圧迫所見を多く認めた。全体像が掴み難かった黄色靭帯の詳細な形態が把握できたことは、神経根圧迫の部位診断や黄色靭帯の除圧範囲想定に有力な手助けになりうると考えられた。

病理学的研究では、腰椎変性疾患の黄色靭帯において多彩な病理所見を認めた。石灰沈着例は高齢者、馬尾型に多く術前症状の強い傾向にあった。軟骨様細胞を認めた症例はすべり症に多く、骨形成を認めた症例はすべり度が大きく、すべりに伴う力学的負荷が骨形成に関与することが示唆された。一塊に摘出した黄色靭帯を用いた病理学的研究は今までになく、黄色靭帯に起こりうる様々な病態を考察する上で非常に重要な根拠になりうると考えられた。

2. AT1A-deficient mice show less severe progression of liver fibrosis induced by CCl₄

(AT1A 受容体欠損マウスは四塩化炭素により軽微な肝線維化を呈する)

レニン-アンジオテンシン系 (RAS) の阻害は肝線維化を抑制することが報告されている。本研究では Angiotensin II の主要受容体である AT1A 受容体欠損マウス (AT1A KO マウス) を用い、肝線維化における同受容体シグナルの役割について検討した。C57bl/6 (野生型) マウスおよび AT1A KO マウスに CCl₄ を投与し、両群で比較検討した。CCl₄ の単回投与では両群で壊死炎症反応の程度に有意差を認めなかった。一方、CCl₄ の反復投与 (週2回4週間) を行うと AT1A KO マウスは組織学的に肝線維化の進展が軽微であった。この組織所見に一致して、種々の線維化関連パラメーターも野生型マウス比較し有意に低値を示した。以上の結果から、AT1A 受容体シグナルの欠損は CCl₄ による肝での急性期の壊死炎症反応には影響を与えないものの、慢性炎症とそれに引き続く肝線維化を抑制することが証明された。

3. Concise prediction models of anticancer efficacy of 8 drugs using expression data from 12 selected genes

(選定12遺伝子の発現データを用いる8種抗癌剤の集約的効果予測モデル)

田中 友隆

創生医科学専攻先進医療開発科学講座

(原医研 遺伝子診断・治療開発)

関連遺伝子の発現解析による抗癌剤投与前効果予測システムの開発を試みた。予測系の確立には、ヒト培養腫瘍細胞 19 株を使用した。5-FU, CDDP, MMC, DOX, TXL, TXT, CPT-11, SN-38 を対象薬剤とし、cDNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析から効果関連遺伝子の候補を抽出、その中から機能がすでに証明されている遺伝子を選択し、定量的発現解析による再現性の確認の後、予測指標遺伝子とした。多変量回帰分析により、それら遺伝子の発現の相関構造を理解し、定量的に効果を予測する式を求めた。また、

Stage IV 胃癌 30 症例の治療前腫瘍生検組織 41 検体を用い、5-FU 化学療法の臨床効果モデルを作成した。予測指標として選定された遺伝子数は12であり、その発現量の代入により効果を予測する計算式、すなわち設定された予測モデルは *in vitro*、臨床ともに高い予測性を示すことが示唆された。

4. Expression of hypoxia inducible factor (HIF)-1 α and mutation of the *von Hippel-Lindau* (VHL) gene in human colorectal carcinoma

(ヒト大腸癌における HIF-1 α の発現と VHL 癌抑制遺伝子変異)

1) Expression of hypoxia-inducible factor-1 α is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma

(ヒト大腸癌における hypoxia-inducible factor-1 α の発現と腫瘍血管新生との関連)

2) Mutation of the *von Hippel-Lindau* (VHL) gene in human colorectal carcinoma: Association with cytoplasmic accumulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α

(ヒト大腸癌における *von Hippel-Lindau* (VHL) 癌抑制遺伝子の変異と hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α の蛋白発現との関連)

桑井 寿雄

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】大腸癌における HIF-1 α の発現及び VHL 癌抑制遺伝子の変異について検討を行った。

【材料と方法】大腸癌 139 例を対象とし、HIF-1 α 、VEGF の発現を RT-PCR、Western blot 法、免疫染色にて評価し、臨床病理学的特徴を検討した。パラフィン切片より DNA を抽出し VHL 遺伝子変異を検討した。

【結果】大腸癌細胞株では 4 株中 3 株、大腸癌症例では 10 例中 8 例において HIF-1 α 蛋白及び VEGF mRNA の過剰発現が観察された。免疫組織学的検討では HIF-1 α 陽性群は陰性群に比し VEGF 陽性率、微小血管密度、脈管侵襲、肝転移率が有意に高く予後不良であった。VHL 遺伝子変異は 10 例に認められたが、変異群では HIF-1 α の癌細胞質における発現率が有意に高値であった。

【結論】HIF-1 α は大腸癌の血管新生に関与し、HIF-1 α の発現は一部、VHL 遺伝子により調節されていることが示唆された。

5. Expression of lymphangiogenic factors, VEGF-C and VEGF-D, in human colon carcinoma (ヒト大腸癌におけるリンパ管新生因子 VEGF-C, VEGF-D の発現)

1) Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma.

(大腸癌の腫瘍先進部における VEGF-C, VEGF-D の発現とリンパ節転移、予後との関連)

2) Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D expression by the organ microenvironment in human colon carcinoma.

(大腸癌における VEGF-C, VEGF-D の発現調節)

小野川靖二

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】リンパ管新生因子 VEGF-C および VEGF-D の大腸癌における臨床的意義および発現調節機構を明らかにする。

【対象と方法】1) 進行大腸癌139例に対し、VEGF-C/D の発現を免疫組織学的に解析し、臨床病理学的事項との関連を検討した。2) 大腸癌細胞株をヌードマウスの皮下 (異所性) と盲腸 (同所性) に移植し、臓器微小環境の VEGF-C/D 発現への影響を免疫染色および PCR 法にて検討した。

【結果】1) VEGF-C/D とも腫瘍先進部において発現が高く、その発現レベルは腫瘍の深達度、リンパ節転移のみならず肝転移とも相関していた。2) 動物実験では大腸癌細胞を同所移植した場合のみ肝転移巣を形成した。同所移植腫瘍は異所性腫瘍に比し、VEGF-C/D 発現レベルが高かった。

【結語】大腸癌において VEGF-C, VEGF-D ともに独立した予後因子と考えられた。また、腫瘍の VEGF-C/D の発現は臓器微小環境により影響を受けることが示唆された。

6. Electrophysiological characterization of the tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel, Na_v1.9, in mouse dorsal root ganglion neurons

(マウス後根神経節ニューロンにおける Na_v1.9 電流の電気生理学的解析)

丸山 泰司

創生医科学専攻病態探究医科学講座 (神経生理学)