

第54回 広島大学大学院医歯薬保健学研究科発表会（医学）

（平成26年5月1日）

1. The potential of SLC6A4 gene methylation analysis for the diagnosis and treatment of major depression

（うつ病の診断および治療における SLC6A4 遺伝子のメチル化解析の有用性）

岡田 怜

創生医科学専攻（精神神経医科学）

うつ病は社会的影響が大きく、早期診断および早期介入が必要である。現在の診断基準は患者の病状に基づいており、客観性に乏しく、診断バイオマーカーの開発が求められている。うつ病の発症様式は遺伝のみでは説明がつきにくく、環境要因の影響が大きくエビジェネティクスと精神疾患の関連について研究が行われている。当研究室の先行研究として脳由来神経栄養因子遺伝子の DNA メチル化を解析することでうつ病の診断バイオマーカーとなる可能性が示唆された。今回われわれはうつ病の病態と関連があるセロトニントランスポーター（5HTT）に注目し、5HTT 遺伝子の DNA メチル化がうつ病の診断バイオマーカーとなりうるか、うつ病の臨床的特徴と 5HTT 遺伝子の DNA メチル化が関連するかについても検討した。結果として、診断バイオマーカーとしての利用は困難と考えられたが、うつ病の臨床的特徴と関連する特異的な CpG が明らかとなった。

2. α -Parvin, a pseudopodial constituent, promotes cell motility and is associated with lymph node metastasis of lobular breast carcinoma

（浸潤突起を構成する α -Parvin は、乳腺小葉癌において癌細胞の移動を促進しリンパ節転移に関連する）

伊藤 正興

創生医科学専攻（腫瘍外科学）

癌細胞の間質へ浸潤では細胞表面に突起状の構造物（浸潤突起）が形成され、浸潤突起の間質への侵入を契機に細胞本体が浸潤する。本実験では乳腺小葉癌細胞株 MDA-MB-231 の浸潤突起を再現し、浸潤突起に

多く発現する蛋白質の分子機構的検討を行った。MDA-MB-231 を小孔を有する膜上で培養して小孔内に形成された突起物を切断・回収し、二次元電気泳動と mass spectrometry により α -Parvin を突起部位に多く発現する蛋白と同定した。 α -Parvin の発現を増幅もしくは抑制し wound healing assay, migration assay, 浸潤突起の長さ・密度を検討すると α -Parvin の発現が細胞の移動能力、浸潤能力、浸潤突起の増幅・伸長能の増減に関与していた。

乳腺浸潤性小葉癌 56 例での免疫組織学的化学反応では、 α -Parvin 陽性例でリンパ節転移及びリンパ管浸潤が有意に多く、多変量解析でも α -Parvin の発現がリンパ節転移及びリンパ管浸潤に有意に関係した。

乳腺小葉癌では α -Parvin の発現が浸潤突起を介したリンパ管浸潤、リンパ節転移に関与すると示唆された。

3. Radiation dose reduction at MDCT with iterative reconstruction for the prenatal diagnosis of skeletal dysplasia: Preliminary study using normal fetal specimens

（骨系統疾患の出生前診断を目的とする MDCT の逐次近似画像再構成法を用いた被曝低減：正常胎児標本を使用した予備的研究）

谷 千尋

展開医科学専攻（放射線診断学）

【目的】骨系統疾患の出生前診断を目的とする CT にて、逐次近似画像再構成法（IR）によりどこまで X 線量を低減可能か検討する。

【方法】胎齢 24-36 週の正常胎児標本 15 体を、直径 30, 35cm のホルマリンを浸した容器に入れ、管電圧 100kVp, 管電流 600（標準線量）・300・150・100・50mA で CT 撮影を行った。5 標本は被曝線量を測定した。画質については、放射線医が骨の描出程度をスコア化し標準線量を基準として評価を行った。

【結果】標本被曝線量（mGy）は、30, 35cm 径の容器において、管電流 600mA で 10.15, 10.01, 300 で 5.21, 4.74, 150 で 2.54, 2.36, 100 で 1.76, 1.67, 50 で 0.90, 0.79 であった。画質は、IR 使用で 100mA

まで有意な画質の劣化はなかった。

【結論】IR 使用で現状より X 線量を 83% 低減可能であった。

4. Intermittent reinflation is safe to maintain oxygenation without alteration of extravascular lung water during one-lung ventilation
(間歇的肺拡張は片肺換気中の肺血管外水分量を変化させず安全に酸素化を維持する)

安氏 正和
展開医科学専攻 (麻酔蘇生学)

【目的】片肺換気 (OLV) 中の虚脱肺の間歇的肺拡張 (IR: intermittent reinflation) と肺傷害の関連性を調べた報告はない。本研究は頻回の IR が肺血管外水分量 (EVLW) を増加させるか否かを計測すること、および術後経過へ及ぼす影響を検討した。

【方法】胸腔鏡補助下肺切除症例を OLV 中の術側肺は虚脱状態を継続する対照群と、IR (気道内圧 20 cmH₂O で 10 秒間の加圧と 5 秒間の開放を 1 分間に 4 回実施) を 20 分間隔で実施する群 (グループ IR) に分けた。経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂), EVLW, 肺血管透過性指数 (PVPI), 動脈血酸素分圧 / 吸入酸素分画 (P/F) 比を測定した。

【結果】患者背景に群間差はなかった。IR はグループ IR で頻回に実施した (12 回対 3 回)。SpO₂ は、OLV 開始後 20 分 (98.9% 対 96.3%), OLV 中の平均値 (98.7% 対 97.0%) で、グループ IR で高値であった。EVLW, PVPI, P/F 比、術後経過に群間差は認めなかった。

【結論】IR は EVLW や術後経過に悪影響を与えることなく OLV 中の酸素化を維持する安全な手技である。

5. Activation of the SUMO modification system is required for the accumulation of RAD51 at sites of DNA damage
(SUMO 化修飾システム活性化は DNA 損傷部位における RAD51 タンパク質の集積に必要である)

島 弘季
創生医科学専攻 (細胞修復制御)

RAD51 は、放射線被ばく等による染色体 DNA 二本鎖切断 (DSBs) の相同組換え修復における中心的

因子である。RAD51 は DSBs 部位に集積して細胞核高次構造体である核内フォーカスを形成するが、その機構の詳細は未だ不明である。今回、タンパク質 SUMO 化修飾システムに関連するタンパク質の発現抑制を行ったヒト細胞では、RAD51 の DSBs への集積が阻害されることが明らかになった。さらに、RAD51 に存在する SUMO と相互作用に必要な SUMO-interacting motif (SIM) に変異を導入したところ、RAD51 と SUMO-1 との相互作用の低下、RAD51 の DSBs への集積阻害、相同組換え修復活性の低下が認められた。これらのことから、RAD51 の DSBs 部位への集積には、DSBs 部位における SUMO 化されたタンパク質と RAD51 の SIM を介した相互作用が関与していると考えられる。

6. Mizoribine Ameliorates Renal Injury and Hypertension along with the Attenuation of Renal Caspase-1 Expression in Aldosterone-Salt-Treated Rats

(アルドステロン / 食塩投与ラットにおいてミゾリビンは腎臓のカパーゼ 1 発現を抑制し、腎障害と高血圧を軽減する)

土井 俊樹
展開医科学専攻 (腎臓内科学)

【背景】アルドステロン / 食塩投与ラットでは腎間質に炎症細胞浸潤を来たすが、そのメカニズムは明らかでない。近年、細胞質に存在するインフラマソームによりカパーゼ 1 が活性化する結果、炎症性物質の放出を伴う細胞死 (pyroptosis) が誘導されることが明らかとなった。

【目的】アルドステロン / 食塩投与ラットにおいてカパーゼ 1 の関与と免疫抑制薬ミゾリビンの効果を検討する。

【方法】片腎摘出後ラットにアルドステロン持続皮下注および 1% 食塩水飲水を行い、ミゾリビン投与の有無で比較を行った。

【結果】アルドステロン / 食塩投与により腎組織で活性型カパーゼ 1 の発現増強を認め、ミゾリビンにより抑制された。アルドステロン / 食塩投与による腎間質炎症細胞浸潤、腎線維化、蛋白尿、高血圧はミゾリビンにより抑制された。

【結論】ミゾリビンはアルドステロン / 食塩投与によるカパーゼ 1 活性化を抑制し、腎障害および高血圧の改善効果を認めた。

7. Low serum testosterone is associated with atherosclerosis in postmenopausal women undergoing hemodialysis
(閉経後透析患者において血清テストステロン低値は動脈硬化と関連する)

白木 伸明
展開医科学専攻 (腎臓内科学)

【目的】近年、血清テストステロン低値と動脈硬化との関連が健常人のみならず、男性透析患者でも報告されている。しかし、女性透析患者において、低テストステロン血症は動脈硬化と関連するかどうかは明らかではない。そこで閉経後透析患者において、低テストステロン血症は動脈硬化と関連するかどうかを検討した。

【対象と方法】閉経後透析患者 115 名を対象にしてテストステロン値、動脈硬化の指標としての IMT, CAVI, および臨床パラメータを測定し解析した。また 32 名の非腎臓病患者を対照としてテストステロン値を測定した。

【結果】閉経後透析患者は同年代の健常人女性に比べてテストステロン低値であった。テストステロン低値は IMT, CAVI 高値の独立した関連因子であった。

【結語】閉経後女性透析患者でも健常人や男性透析患者と同様に血清テストステロン低値が動脈硬化の進展に寄与すると考えられる。

8. Establishment of an infectious genotype 1b hepatitis C virus clone in human hepatocyte chimeric mice
(ヒト肝細胞キメラマウスにおけるジェノタイプ 1b 型 C 型肝炎ウイルス感染性クローンの確立)

木村 俊之
創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

【背景】小動物モデルにおける C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染性クローンの確立は HCV のウイルス学的解析にとって重要である。本論文では新しいジェノタイプ 1b 型 HCV 感染性クローンの確立を報告する。

【方法】C 型急性肝炎患者血清からジェノタイプ 1b 型 HCV 全長ゲノムをクローニングし、*in vitro* にて合成した HCV-KT9 RNA をヒト肝細胞キメラマウスに投与した。

【成績】HCV-KT9 を投与されたマウスにおいて持

続的なウイルス血症が確認された (8 頭 /10 頭 80%)。一方 3' 端の poly (U/UC) 部を HCV-KT9 より 29 塩基短くした HCV-KT1 は感染性が HCV-KT9 よりも劣っていた (1 頭 /7 頭 14%) ($p = 0.015$)。感染マウス血清を非感染マウスに接種したところ、接種したマウス全頭で HCV RNA が陽性化した。

【結語】本モデルは HCV の多様な薬剤抵抗性メカニズムの解明に有用である。

9. Quantitative identification of gastric cancer under magnifying image-enhanced endoscopy
(画像強調観察併用拡大内視鏡を用いた胃癌内視鏡画像の定量化の試み)

- 1) Quantitative identification of mucosal gastric cancer under magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement.
- 2) A computer system to be used with laser-based endoscopy for quantitative diagnosis of early gastric cancer

宮木 理恵
創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

【目的】FICE および BLI を用いた胃拡大内視鏡画像に対して定量化を行い、良悪性の鑑別を試みる。

【対象・方法】(検討 1) 胃 FICE 拡大内視鏡観察を行った後、病理組織診断が得られた胃粘膜内癌および非癌部を対象とした。Bag-of-Features の枠組みを基に特徴量に dense SIFT, 識別器に SVM を用いて、癌部と非癌部の数値化を行った。(検討 2) 胃 BLI 拡大内視鏡観察を行った胃癌部、周囲粘膜部および生検組織にて良性と診断された微小な平坦・陥凹発赤病変部を対象とした。検討 1 と同様の手法にて定量化を行った。

【結果】(検討 1) 癌画像と非癌画像間に有意差を認めた。癌と非癌の全正診率は 85.9% であった。(検討 2) 周囲粘膜画像と癌画像間および発赤画像と癌画像間には著明な有意差を認めた。

【結語】画像強調観察を用いた胃拡大内視鏡画像に対する定量化を試み、早期胃癌の鑑別に有用であることが示唆された。

10. Pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of intravenous pazufloxacin in the bile of patients undergoing biliary pancreatic surgery
(胆膵周術期患者におけるパズフロキサシンの胆汁中薬物動態と薬力学的目標値達成度)

上神 慎之介
展開医科学専攻 (外科学)

注射用キノロン系薬のパズフロキサシン (PZFX) は胆道感染症治療薬として承認されているが、標的作用部位での薬物動態、薬力学は十分に検討されていない。本研究は PZFX の胆汁での薬物動態、薬力学を検討し、最適投与法を決定することを目的とした。胆脛周術期患者 10 例に PZFX 500mg を 30 分で点滴静注し、経時的に血液、胆汁を採取した。胆汁、血漿中

の薬物濃度を解析し、モンテカルロシミュレーションにより各投与法での胆汁中薬物濃度の分布を推定した。そして胆汁中で薬力学的目標値 $AUC/MIC = 100$ かつ $C_{max}/MIC = 8$ を達成する確率を求めた。その結果、胆汁中の最高薬物濃度、AUC 比は、血漿に比べて高く、良好な胆汁移行性が示された。胆道感染症の主な起炎菌に対して十分な殺菌作用が期待できる投与法は、500mg の 8 時間毎投与または 1000mg の 12 時間毎投与であることが明らかとなった。