

## 第151回 東邦医学会例会

平成30年2月14日(水) 17時~19時56分

平成30年2月15日(木) 17時~19時53分

平成30年2月16日(金) 17時~19時49分

東邦大学医学部大森臨床講堂 (5号館B1F)

2月14日(水)

### I. 大学院生研究発表 I

#### 1. Amitriptyline may have Possibility to induce Brugada Syndrome rather than Long QT Syndrome

ヌル・ジャハラタ・ルブナ (代謝機能制御系薬理)

指導: 杉山 篤教授

(薬理学)

Amitriptyline has been reported to induce long QT syndrome in addition to Brugada syndrome. We qualitatively and quantitatively analyzed the potential of amitriptyline to induce these lethal syndromes by using the halothane-anesthetized dogs ( $n=6$ ). Amitriptyline was intravenously administered in doses of 0.1, 1 and 10 mg/kg over 10 min every 20 min, which would provide approximately 1, 10 and 100 times higher plasma concentrations than a therapeutic one, respectively. The low dose hardly altered any of the cardiovascular variables. The middle dose increased the heart rate, cardiac output and left ventricular contractility, but decreased the total peripheral vascular resistance and left ventricular end-diastolic pressure, whereas it did not alter any of the electrocardiographic variables. The high dose decreased the mean blood pressure and left ventricular contractility; suppressed atrioventricular nodal and intraventricular conduction; shortened the repolarization period without altering the  $J-T_{peak}$  and  $T_{peak}-T_{end}$ ; and prolonged the effective refractory period, providing post-repolarization refractoriness in addition to the enhancement of the middle dose-induced

cardiovascular effects. Thus, amitriptyline at up to 100 times its therapeutic concentration may not be associated with the onset of long QT syndrome, but may induce Brugada syndrome.

Keywords: Amitriptyline, Long QT syndrome, Brugada syndrome

### II. 平成28年度プロジェクト研究報告 I

#### 2. 抗不整脈薬による頻拍抑制の作用機序: ヒト iPS 心筋細胞を用いて

中瀬古(泉) 寛子 (薬理学)

本川佳幸 (代謝機能制御系薬理学)

ヒト iPS 心筋細胞で作成した2次元細胞シートにおける抗不整脈薬でマルチチャネル遮断薬の表現型を検討した。Amiodarone, bepridil, 比較対象に  $I_{Kr}$  選択的 E-4031 を用いた。E-4031 は細胞外電位持続時間 (FPD) と有効不応期 (ERP) を延長したが, 再分極後の不応期 (PRR) と伝導速度は変化しなかった。Amiodarone は FPD 短縮の一方, ERP と PRR の延長, 伝導遅延を示し, 強力な Na チャネル遮断を示した。Bepridil は FPD と ERP の延長に対し PRR の延長が弱く,  $I_{Kr}$  遮断の優位性が示された。また FPD 変化は Ca チャネル遮断と K チャネル遮断が amiodarone では拮抗し, bepridil では K チャネル遮断が優位であることを示唆した。今回, ヒト iPS 心筋細胞シートは抗不整脈薬の ERP 延長における K チャネル遮断と Na チャネル遮断の寄与を判定できたと考えられた。

Keywords: human iPS cell-derived cardiomyocytes, antiarrhythmic drug, electropharmacology

### 3. 光学的 p38 活性制御による細胞の増殖抑制シグナルの解明

富田太一郎 (統合生理学)  
土屋勇一 (生化学)

p38 MAPK 経路は細胞の増殖と分化を制御する主経路の一つであるが、この経路は炎症応答や各種ストレス応答を担うため、炎症やがん病態との関連が多く指摘されている。本研究では p38 による細胞分化制御機構を理解する目的に、特に骨格筋の筋芽細胞が増殖型から分化型に転換する過程に着目して p38 活性を FRET イメージング法で追跡した。その結果、分化刺激後には細胞毎に不均一な p38 活性化を認め、さらに、p38 は細胞融合を誘導して不可逆的な筋分化を促進することを見出した。そこでさらに p38 活性が下流の細胞機能に果たす役割を明らかにするため、p38 のキナーゼ活性を光照射により制御する新規手法の開発を行った。その結果、培養細胞株において MAP2K-MAPK 間の相互作用を光照射依存的に誘導する方法により p38 活性を惹起することに成功した。今後、光照射条件を最適化することで、p38 の動的な挙動が細胞機能に果たす役割の理解が可能になると考えられる。

Keywords : kinase, imaging, FRET

### 4. 臓器間神経ネットワークを介したエネルギー代謝調節の分子機序解明

三上義礼 (統合生理学)  
有田通恒 (免疫学)

糖尿病性心筋症は冠動脈硬化の合併を認めない糖尿病に起因した心機能障害である。早期に拡張機能障害が生じ、代償機構を通じて心室性不整脈や心房細動のリスクが増加し心不全に至る。本研究では、糖尿病性心筋症早期に生じる拡張機能障害の原因とされる心筋細胞  $Ca^{2+}$  シグナル制御破綻の分子機序解明を目的として、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病マウスを用いて解析を行った。STZ 投与 4 週間後の心室筋では、ホスホランバン (PLN) のリン酸化レベル低下に伴った筋小胞体  $Ca^{2+}$  取り込み抑制が起こっていた。さらに、インスリン持続投与により血糖値が正常値に戻った個体では PLN リン酸化レベルも回復した。以上の結果から、糖尿病性心筋症早期において、睨インスリン分泌不全によって起こる基底状態の PLN リン酸化レベル低下が拡張機能障害の引き金となることが示唆された。その後、臓器連関を介した代償機構により糖尿病性心筋症が進展すると考えられる。

Keywords : diabetic cardiomyopathy, calcium, phospholamban

## III. 分科会報告 1

### 5. 80歳以上の高齢者における急性期血行再建術の治療成績

安藤俊平, 松浦知恵, 栄山雄紀, 小此木信一  
野手康宏, 榊田博之, 近藤康介, 原田直幸  
根本匡章, 周郷延雄 (大森脳神経外科)  
(東邦 NeuroIVR カンファレンス)

近年の大規模臨床試験で前方循環主幹動脈における急性期再開通療法の効果は確立された。当院における治療成績から、80歳以上の超高齢者に対する急性期血栓回収術の特徴について検討した。

2014年8月から2017年9月に当院で急性期血栓回収療法を施行した自験例30例を対象とした。高齢者群(80歳以上)と非高齢者群(80歳未満)に分け、背景因子、治療方法および結果を後方視的に検討した結果、高齢者群は10例、非高齢者群は20例であった。閉塞血管は高齢者群は全例MCA、非高齢者群はICA 6例、MCA 12例、BA 2例だった。手技時間は高齢者群  $65 \pm 26$  分、非高齢者群  $90 \pm 52$  分、pass回数は高齢者群  $1.7 \pm 0.9$  回、非高齢者群  $2.5 + 1.6$  回、TICI grade 2B以上は高齢者群 90%、非高齢者群 75%、退院時 mRS 0~2 は高齢者群 10%、非高齢者群 25%と、いずれも有意差を認めなかった。

80歳以上の超高齢者における治療成績は80歳未満と比較して同等であり、急性期血栓回収術については、高齢であることを理由に施行を控える必要はないと考えた。

Keywords : acute ischemic syndrome, thrombectomy, elderly

## IV. 大森病院 CPC

### Clinico-pathological conference (CPC)

### 6. 肺癌治療中に肺野のすりガラス陰影が出現した一例

司会：名取一彦 (血液腫瘍科)  
臨床：澤田哲郎, 松山尚世, 大久保直人 (大森呼内)  
病理：三上哲夫 (病理)

64歳男性。2016年xx月に体動時の背部痛を認め、胸部CTにて左肺上葉に結節性病変を、気管支鏡下肺生検で異型細胞を認め、肺癌(cT1cN2M1c (HEP, OSS), stage IVb)と診断した。翌月から一次治療としてシスプラチン、ペメトレキセド、ペバシズマブによる化学療法を4コース行った。腫瘍は増大し、また胸椎転移の増大により疼痛も増強したため、脊椎に緩和的放射線照射(30Gy)を行ない、その2日後より二次治療としてニボルマブを使用した。

ニボルマブ2コース投与後5日で発熱と呼吸困難を認め、放射線性肺障害、ニボルマブによる薬剤性肺障害を鑑別に挙げ、ステロイドパルスを行なったが、反応に乏しく、播種性血管内凝固症候群を合併し初診から7カ月で死亡した。

解剖では左上葉の肺癌は未分化な成分の多い低分化扁平上皮癌であった。多発肝転移と多発椎骨転移、縦隔と腹腔内リンパ節転移を認めた。非癌部の肺では硝子膜の形成がみられる肺の間質性病変が広がっていたが、肺尖部などでほとんど変化のない領域が残っており、病変に領域性が認められること、時相がほぼ一致していること、など合わせて放射線肺臓炎と考えられた。

総合討論では、主に非癌部の肺病変について議論された。臨床の画像では照射野に一致する病変が示されていたが、解剖時はおおまかな領域性はあるものの、画像よりも病変部は境界不明瞭に拡大しており、純粋な放射線肺臓炎なのか、やはりニボルマブによる影響があったのかが議論となった。放射線のsensitivitiyに影響を与える薬剤が多数存在するが、ニボルマブの作用も今後注目していく必要性がコメントされた。

## V. 一般演題 1

### 7. 卵円孔開存による多発奇異性塞栓症にリバーロキサバンが著効した1例

相川博音, 戸谷俊介, 伊藤拓朗, 岩川幹弘, 杉崎雄太, 佐藤修司, 清川 甫, 美甘周史, 中神隆洋, 川添理代, 飯塚卓夫, 清水一寛, 高橋真生, 野呂真人 (佐倉循環器内科)

67歳女性。受診2日前からの右上肢の疼痛を主訴に来院。橈骨動脈は触知不能であり、造影CTにて、右上腕動脈閉塞、右腎梗塞、肺血栓塞栓症を認めた。下肢静脈エコーにてヒラメ静脈に血栓、経食道エコー検査にて、卵円孔の開存を認め、奇異性塞栓症の診断に至った。入院後、ウロキナーゼとヘパリン持続静注を施行するも効果乏しく、リバーロキサバンを使用したところ、下肢静脈血栓と多発奇異性塞栓が消失した症例を経験した。

## VI. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 1

### 8. 心奇形を伴わない18トリソミーの1例

安部来美 (大森病院研修医)  
指導: 森山 梓 (大森産科婦人科)

18トリソミーは出生児において2番目によくみられる常染色体トリソミーである。多種多様な外表および内臓奇形を合併し、生命予後は不良である。その中でも先天性心疾患は高率に合併し、胎児エコーで心奇形を指摘されたことをきっかけに18トリソミーを疑われることが多い。今回、妊娠30週以降に心奇形を伴わない18トリソミーが疑われた1例を経験したので報告する。症例は26歳女性、2妊0産。妊娠35週の胎児超音波検査で胎児発育不全と小脳低形成、尿膜管嚢胞、単一臍帯動脈、手関節屈曲、横隔膜弛緩症の多発異常を認め18トリソミーが疑われたが、心奇形は指摘されなかった。出生後新生児の迅速な処置が必要と判断され計画分娩を予定していたが、妊娠38週5日に前期破水後の重症遷延性一過性徐脈を認め緊急帝王切開にて出生となった。出生後の精査でも心奇形を伴わず、染色体検査で18トリソミーと確定診断された。本症例を通して胎児エコースクリーニングを中心とした出生前診断の重要性について改めて再認識することができた。

Keywords: 18trisomy, congenital heart disease, Fetal echo

### 9. IgA腎症患者における妊娠出産リスク

久松加奈 (大森病院研修医)  
田井怜敏, 酒井 謙 (大森腎臓)

症例は37歳女性。健康診断で尿蛋白と尿潜血陽性を指摘され当科受診した。腎生検を施行し、IgA腎症(C-Grade II, H-Grade II; 中等リスク群)と診断した。Pozziらのプロトコルに準じ、mPSL 500 mg/日 3日間のステロイドパルス療法およびPSL 0.5 mg/kg 隔日内服の後療法による治療を3クール行った。ARBやCa拮抗薬の併用、食事療法により蛋白尿は減少傾向である。挙児希望があり、今回本症例における妊娠出産リスクについて検討した。CKD、蛋白尿、高血圧は母体と胎児の合併症リスクを高め、蛋白尿は分娩後の母体腎機能にも影響する。一方降圧、蛋白尿減少を目的としたRAS系阻害薬の内服は、胎児の催奇形性の可能性があるため妊娠成立時には禁忌となる。腎炎患者に対する周産期の降圧、食事療法などの腎保護療法をどのように行うか、考察し報告する。

Keywords: IgA nephropathy, pregnancy, proteinuria

## 10. *E.Coli* による内因性眼内炎により眼球内容摘出術に至った1例

保坂浩加 (大森病院研修医)  
指導：岡島行伸 (大森眼科)

眼内炎は眼科の緊急疾患の1つであり、内因性と外因性に区別される。

2型糖尿病の既往のある78歳女性で、右眼飛蚊症を認め前医を受診した。2日後右眼痛と視力低下を認め当院を紹介受診した。受診時の右視力は光覚(-)、著明な前房炎症並びに前房蓄膿を認め眼内炎が疑われた。

右視力は光覚(-)だったため緊急手術は行わずに、第1病日より抗生剤の点眼と静脈投与で加療開始し、第2病日に感染巣の除去目的に右眼球内容摘出術を施行した。血液培養・硝子体液より *E.coli* が検出された。原因として、腰痛があったことより尿路感染症が示唆されたが、画像検査では明らかな感染巣は認めなかった。

その後は血液培養の陰性化を確認し抗生剤を終了し、交感性眼炎を示唆する所見も認めず、第24病日に退院した。

眼内炎は視機能を失い得る疾患であり、治療効果・予後に関して原因菌の同定が重要である。そのため早期の血液培養の重要性を痛感した。

Keywords: endophthalmitis, blood culture, *Escherichia coli*

2月15日(木)

## VII. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 2

### 1. 経過中に脳出血を来した重症下肢虚血の1例

村田道人 (大森病院研修医)  
指導：橋本英伸 (大森循環器内科)

高血圧が既往にある60代男性、6カ月前からの間歇性跛行と歩行時右第2趾の疼痛と黒化を主訴に来院となった。各種検査にてうっ血性心不全の合併も認め、心不全の精査治療と、ABI、下肢血管エコー、下肢血管造影検査による下肢血流評価を行い閉塞性動脈硬化症の診断となった。治療において抗血小板薬使用下に下肢血管内カテーテル治療を予定していたが経過中に脳出血を来した。本症例のように閉塞性動脈硬化症特に重症下肢虚血は予後が悪く、1年で25%が死亡すると報告されている。冠動脈疾患や脳血管疾患を合併していることが多く、主な死因は心血管イベントの発症と報告されている。今回、心不全を合併した閉塞性動脈硬化症において治療に不可欠である抗凝固薬、抗血小板薬が、脳出血を来す原因となった可能性が考えられた。

下肢の血流の状態は全身の血管硬化性変化を反映しているとしても過言ではなく、特に重症下肢虚血症例においては慎重な治療を要する。

Keywords: arteriosclerosis obliterans, cerebral hemorrhage, prognosis

### 2. 高度低体温による心停止に対してPCPS導入し救命できた1例

山口英理子 (大森病院研修医)  
指導：一林 亮 (総合診療救急)

症例は45歳女性。主訴：心肺停止、既往歴：うつ病、現病歴：搬送前日22時に最終生存確認されている。翌朝9時に家族が心肺停止状態で発見し救急車を要請した。周囲に192錠の薬包を認めていた。目撃なし、バイスタンダーCPRなし。推定心停止時間は不明。来院時現症：心肺停止、心電図モニターPEA、GCS E1V1M1、瞳孔6/8mm、対光反射なし、直腸温22.8℃。来院時検査所見：血液ガスpH 7.188、PaCO<sub>2</sub> 63.7 mmHg、PaO<sub>2</sub> 113 mmHg、BE -6.4、lactate 3.1 mmol/l。外来から入院後の経過：外来でPCPS挿入、挿入後心臓カテーテル検査では有意狭窄病変なし。来院64分後に32℃に復温し洞調律確認した。第11病日に抜管し第17病日に独歩退院した。

偶発性低体温症に対して治療介入する際、病態と基本的治療について理解することは重要であると考えられた。

Keywords: accidental hypothermia, overdose, CPArecovery

### 3. 外来で偶然発見された成熟嚢胞性奇形腫の1例

大西 賢 (大森病院研修医)  
指導：長島 克 (大森産科婦人科)

外来にて偶然発見された悪性もしくは悪性転科の可能性が疑われる奇形腫の25歳女性。良性の奇形腫である成熟嚢胞性奇形腫は卵巣腫瘍の20%を占めるため日常診療でよく遭遇する疾患ではあるが、数%存在する悪性である未熟奇形腫や悪性転科例との鑑別は困難であり誤診されやすいため総合的な良悪診断が非常に重要である。本症例ではSCC、CA19-9などの腫瘍マーカーの上昇が認められているものの腫瘍径や画像所見では悪性所見は乏しいため良性の成熟嚢胞性奇形腫と診断された。将来的な悪性転科の可能性と、妊孕性の保持・整容性を考慮して腹腔内視鏡下の腫瘍核出術を施行するに至った。病理所見において未熟な成分や他の胚細胞腫瘍は認めなかったため診断は正しかったといえる。しかしながら本患者は若年女性であり、総合的な良悪診断はもちろんのこと、妊孕性の保持や整容性など治療方針と術式も含めて判断することの難しさを学んだ。

## VIII. 平成 28 年度 医学研究科推進研究報告

### 4. BIM 遺伝子多型を層別化因子とした原発性肺癌の個別化治療法の確立

磯部和順 (大森呼吸器内科)

BIM 遺伝子多型陽性肺癌の臨床的特徴を明らかにするため、2008年1月～2013年11月まで当科でEGFR-TKIにて加療を行ったEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌70例を対象としPCR法を用いてBIM遺伝子多型を検索した。さらに、BIM遺伝子多型陽性肺癌の臨床的特徴、EGFR-TKIの効果および副作用、予後についてretrospectiveに検討した。

その結果、BIM遺伝子多型は13/70例(18.6%)に認められた。両群の患者背景やEGFR-TKIの効果、副作用において両群に有意差は認められなかった。しかし、EGFR-TKIの無増悪生存期間(PFS)の比較ではBIM遺伝子多型陰性群は中央値533日に対し陽性群は中央値227日と、BIM遺伝子多型陽性群が有意に短い傾向にあった( $p < 0.001$ )。Cox比例ハザードモデルを用いてPFSの予後不良因子を解析したところ、BIM遺伝子多型は独立した予後不良因子であった(HR: 3.99, 95CI: 1.864-8.547)。

これらのことから、BIM遺伝子多型はEGFR遺伝子変異陽性肺癌におけるEGFR-TKI治療のPFSの独立した予後不良因子であり、今後、BIM遺伝子多型を踏まえた治療戦略が確立されるべきであると分かった。

Keywords: BIM deletion polymorphism, EGFR mutation, Non-small cell lung cancer

## IX. 大学院生研究発表 2

### 5. Effect of sequential chemoradiotherapy in patients with limited-disease small-cell lung cancer who were ineligible for concurrent therapy: a retrospective study at two institutions

大西さやか (生体応答系)

指導: 本間 栄教授 (大森呼吸器内科)

限局型小細胞肺癌(LD-SCLC)に対する標準治療は化学放射線同時併用療法であるが、同時併用不能の場合は逐次併用療法が考慮される。化学放射線療法を行ったLD-SCLCを対象とし、同時併用及び逐次併用の2群の臨床的特徴、有効性を後方視的に比較検討した。

対象は、2000-2014年の間に国立がん研究センター中央病院及びNTT東日本関東病院にて化学放射線療法を行った

LD-SCLC患者。

LD-SCLC286例のうち同時併用群175例、逐次併用群33例。年齢中央値(歳)64/71(範囲18-82/49-82)。逐次併用となった理由は、高齢(12例)、広照射範囲(11例)であった。全生存期間中央値(月)は同時併用群/逐次併用群38.1/41.1。5年生存割合(%)は同時併用群/逐次併用群41.6/36.0。

同時併用療法不能例において、逐次でも放射線治療を併用できた場合、同時併用療法に劣らない効果が得られるため、同時併用不能例でも逐次療法での放射線治療が選択肢としてあがる。

Keywords: LD-SCLC, chemoradiotherapy, sequential

## X. 平成 28 年度プロジェクト研究報告 2

### 6. 大細胞神経内分泌癌に対する個別化医療—抗PD-1抗体は新たな治療薬となりうるか—

牧野 崇 (大森呼吸器外科)

磯部和順 (大森呼吸器内科)

予後不良な肺大細胞神経内分泌癌(large-cell neuroendocrine carcinoma, 以下LCNEC)に対するさらなる研究展開として抗PD-1抗体が新たな治療戦略となりうるかの解明が期待される。今回2013年～2016年に手術を受けた神経内分泌腫瘍12例を対象にPD-L1 IHC 22C3の蛋白発現を解析した。その結果、PD-L1高発現は定型カルチノイド・異型カルチノイドは1例/2例(50%)、LCNECは4例/8例(50%)、小細胞肺癌0例/2例(0%)であった。本検討の結果、LCNECにおけるPD-L1高発現は非小細胞肺癌と同等以上の発現率を認めており、今後さらに症例を集積し検討していく意義があると考えられた。

Keywords: Lung cancer, Large-cell neuroendocrine carcinoma, PD-L1

### 7. 上気道粘膜浸潤細胞の解析による好酸球性副鼻腔炎の病態解明

井上彰子 (大森耳鼻咽喉科)

田中ゆり子 (免疫学)

好酸球性副鼻腔炎(eosinophilic chronic rhinosinusitis; ECRS)は難病指定されている難治性疾患である。気管支喘息との合併例が多く、気管支喘息同様、感染契機に増悪する。その治療抵抗機構を追求するため、本学倫理委員会承諾のもと当教室副鼻腔手術症例で以下の2つの実験を行った。まず副鼻腔粘膜に浸潤している細胞を検討するた

め、粘膜を酵素処理して細胞を得てフローサイトメトリーで解析した。副鼻腔炎の有無に関係なく CD4+T 細胞より CD8+T 細胞が多く存在していた。また、ECRS の方が非 ECRS より CD4+T 細胞が有意に多かった。次に副鼻腔粘膜が感染を受けた場合の反応について検討するため、Bronchial epithelial growth medium (BEGM) で培養した副鼻腔粘膜上皮細胞に種々の刺激を加えて、アレルギーのマスタースイッチである Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の培養上清中の産生量を測定した。ECRS 症例ではコントロールと比較して Poly (I:C) と Th2 タイプのサイトカインとの共刺激の際の産生量が有意に多かった。ECRS では、感染を想定する環境下ではアレルギー反応、免疫反応が活性化し、その病態を形成している可能性が考えられた。

Keywords : eosinophilic chronic rhinosinusitis, thymic stromal lymphopoietin, epithelial cells

## 8. 世帯構成に着目した、生活における「つながり」と高齢期の健康の関連

今村晴彦, 大澤絵里 (衛生学)

本研究では、高齢者の生活における「つながり」として世帯構成に着目し、将来の活動能力および抑うつ度との関連を検討した。分析は宮城県栗原市で実施した、質問票による縦断調査の結果を用いた。調査は栗原市内6地域の65歳以上の全住民を対象とし、分析集団としてベースライン調査時(2011年に実施, 11,821人から回答)における活動能力良好者(n=3,064)、抑うつ度良好者(n=2,947)の2つを設定し、追跡調査時(2014年)のスコア悪化をアウトカム発生とした。曝露要因はベースライン時の世帯構成とし、配偶者や子の夫婦等との同居形態を6カテゴリーに分類した。性別で層化後、年齢、教育歴、既往歴を調整した多重ロジスティック回帰分析を実施した。分析の結果、女性において「配偶者+子の夫婦」(2.17; 1.10-4.31)、「配偶者なし+子の夫婦」(1.91; 0.92-3.97)のリスクが高く(「夫婦のみ」を基準)、「子の夫婦」と同居する者の活動能力低下リスクが高いと考えられた。今後、詳細なメカニズムの解明を試みたい。

Keywords : Household composition, Elderly, ADL

## 9. NASH 発症過程における脂質転移タンパク質による脂肪滴形成促進機構

伊藤雅方 (統合生理学)  
小田哲子 (微細形態学)

我々はこれまでに脂質転移タンパク質である STARD10 (steroidogenic acute regulatory protein (StAR)-related lipid transfer (START) domain containing 10) が肝臓、

胆嚢及び小腸において発現し、PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)  $\alpha$  標的遺伝子の発現を正に調節することで脂質代謝に関与していることを明らかにしてきた。今回、NASH 発症過程での脂肪蓄積における STARD10 の役割を明らかにするため、NASH モデルマウスの作製と解析を行った。Stard10<sup>-/-</sup>マウスにコリン欠乏食負荷を行い、NASH を誘導したところ、Stard10<sup>-/-</sup>マウスの肝臓への脂肪蓄積は野生型マウスに比べて少なく、脂肪滴の面積も小さかった。STARD10 の脂肪滴形成促進の分子機構を明らかにするため、リゾホスファチジルコリンアシル基転移酵素である LPCAT (Lysophosphatidylcholine acyltransferase) 1 に着目し、STARD10 との相互作用を確認した。また、マウス Hepatoma 由来細胞株 Hepal-6 に LPCAT1 単独の発現を誘導したところ、比較的小さい脂肪滴が増加した。さらに STARD10 と LPCAT1 との共発現では大きい脂肪滴の割合が増加した。そのため、STARD10 及び LPCAT1 の発現が脂肪滴の surface-to-volume ratio に影響し、両者の相互作用により脂肪滴形成が促進されることが示唆された。

Keywords : Lipid droplet, NASH (nonalcoholic steatohepatitis), Lipid transfer protein

## XI. 平成 29 年度プロジェクト研究報告

### 10. 分子動力学法による脂質転移タンパク質の機能解析

村上慎吾 (統合生理学)  
土井範子 (医学教育センター)

脂肪性肝炎などの疾患でリン脂質転移タンパク質が果たす役割が注目されているが、具体的なリン脂質転移の分子機構が不明である。その分子機構を明らかにして新規治療法の開発へと繋げることを目的として、ホスファチジルコリン転移活性を有する STARD2 の結晶構造を基に分子動力学シミュレーションを行い、脂質の有無や種類の違いによる影響を検討した。その結果、STARD2 へホスファチジルコリンが結合することにより、STARD2 の構造が安定することが判明した。さらに STARD2 の基質とならないホスファチジルセリンは STARD2 内で構造と位置が安定しないことを見出した。これらのシミュレーション解析の結果より、STARD2 のリン脂質転移特異性について新たな分子機構が示唆された。

Keywords : STARD2, lipid, molecular dynamics simulation

## XII. 一般演題 2

### 11. 1型糖尿病血糖変動の新規基礎インスリン/デグルデクの効果

伊賀 涼, 内野 泰, 金澤 憲, 宮城匡彦  
熊代尚記, 芳野 弘, 安藤恭代, 弘世貴久  
(大森糖尿病・代謝・内分泌)

1型糖尿病は基礎+追加の2種インスリンが標準治療である。新規基礎インスリン/デグルデク (Deg) による24時間血糖変動パラメータ (P) 及びQoL尺度 (QoL) を既存の基礎インスリン/グルルギンと比較検討。両群間でHbA1c, Pは同等であったが, 起床時血糖値日差変動 (fGV) はDeg群で有意に低値を示した。QoLの「治療満足度」はDeg群で優位に高値を示し, DegによるfGV改善の寄与を示唆する。

### 12. DPP-4阻害薬併用中の2型糖尿病に対する基礎インスリン追加かGLP-1製剤切替の比較検討

宮城匡彦, 熊代尚記, 芳野 弘, 池原佳世子  
安藤恭代, 伊賀 涼, 内野 泰, 弘世貴久  
(大森糖尿病・代謝・内分泌)

経口インクレチンのDPP-4阻害薬 (i) 効果不十分例に対し, インクレチンシグナルを増強する注射治療 (GLP-1RA) が従来の基礎インスリン補充 (BOT) へ移行するべきか比較検討した。DPP-4iを含む経口薬無効 (HbA1c $\geq$ 7%) な2型糖尿病60例に対し, 単回注射導入にグルルギン (IGla) またはリラグルチド (Lira) を24週間1:1非盲検無作為割付けで行った。糖代謝パラメータ, HbA1c $<$ 7%達成率, 体重推移をエンドポイントとした。DPP-4iはIGla群で継続しLira群は中止した。HbA1c値の平均変化はIGla群-1.0%対Lira群-0.6%で, 両群ともベースラインから有意に改善した (p $<$ 0.01)。体重は同様にIGla群+0.5kg対Lira群-2.2kgと有意に変化した。いずれの項目も群間の有意差は認めなかった。経口インクレチン無効例において, インクレチンシグナルをさらに増強するGLP-1製剤への変更はBOTと同等の効果をも有する。

Keywords: Incretin-based therapy, GLP-1 receptor agonist, Basal insulin

### 13. 降下性壊死性縦隔炎に進展した骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ) の1例

兼古晃輔, 櫻井麻美, 中村一浩, 甲村齊資  
飯田雅彦, 高橋謙一郎, 関谷秀樹 (口腔外科)  
大塚 創, 牧野 崇, 肥塚 智 (大森呼吸器外科)  
和田弘太, 志村英二 (大森耳鼻咽喉科)

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (以下ARONJ) は, その難治性から慢性経過をたどり, ときに急性化し重篤化する。今回私たちは, 降下性壊死性縦隔炎に進展したARONJの1例を経験したので, その概要を報告した。【症例】患者: 83歳 女性。初診: 2016年8月 主訴: 顎が腫れた。既往歴: 骨粗鬆症のためビスホスホネート製剤内服歴あり。現病歴: 右側下顎智歯の疼痛のため近歯科受診。抗菌薬処方されたが増悪傾向であったため, 当科紹介受診となった。現症: 右側顎下・オトガイ下の腫脹, 右側下顎舌側の骨露出と排膿。CT所見: 右側顎下隙から縦隔に達するガス産生像。【診断】右下顎ARONJより進展した降下性壊死性縦隔炎。【経過】当日緊急入院。呼吸器外科・耳鼻咽喉科・口腔外科合同で気管切開術および頸部・両側開胸縦隔ドレナージを実施。全身状態改善後, 右側下顎智歯抜歯および腐骨除去を行い, 入院139日目リハビリ目的に転院となった。

Keywords: Bisphosphonate, ARONJ, Mediastinitis

### 14. 手術によって判明した非細菌性血栓性心内膜炎の1例

村上敬規, 木下利雄, 岡 崇, 濱井麻美  
池田隆徳 (大森循環器内科)  
矢尾尊英, 布井啓介, 片柳智之, 藤井毅郎  
渡邊善則 (大森心臓血管外科)  
深澤由里 (病理学)  
渋谷和俊 (大森病院病理)

感染性心内膜炎疑いによる心不全患者に対して弁置換術施行。病理結果より非細菌性血栓性心内膜炎の診断がついた。

原因としては坑リン脂質抗体陽性であり, 同疾患に伴うものと考えた。

頻度としては悪性腫瘍に合併するものが最多であり, ガリウムシンチ施行するも陰性であった。しかし1か月後に腹痛から臍頭部癌が見つかり, トルソー症候群に合併した非細菌性血栓性心内膜炎であったことが判明した。

Keywords: nonbacterial thrombotic endocarditis, trousseau, cerebral infarction

### XIII. 分科会報告 2

#### 15. 造血再構築における新規標的分子としての胆汁酸研究

羽賀洋一 (大森小児科)

当科では小児血液腫瘍患者において、化学療法による骨髄抑制期からの回復時に総胆汁酸値の一過性上昇を認める現象を発見した。ALT・T-Bil・ $\gamma$ GTP の変化は伴わず、疾患・使用薬剤の影響は認めなかった。造血幹細胞の増殖に小胞体ストレスが関与し、胆汁酸が分子シャペロンとして造血再構築に関与が推測された。今後の新規標的分子となりうるか今後の研究を予定している。

Keywords : Bile Acid, Hematopoiesis

2月16日(金)

### XIV. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 3

#### 1. 腎生検を契機に診断に至ったALアミロイドーシスの1例

山田英行 (大森病院研修医)  
指導 : 荒井太一 (大森腎臓)

症例は61歳女性。高脂血症で他院通院中であり、毎年の健康診断ではその他の異常を指摘されなかった。2016年6月9日近医での定期血液検査にて蛋白尿3+と陽性であった。その後も蛋白尿が続き、低アルブミン血症、下肢浮腫を認めたため、ネフローゼ症候群の精査目的で同年11月28日に紹介受診し、12月2日に入院した。急激な浮腫、体重増加の発症経過から微小化型ネフローゼ症候群を疑い診断確定のために行った腎生検にて糸球体係蹄・血管極を中心に淡橙色の沈着物を認め、Congo-red染色陽性であった。AL型アミロイドーシスの診断基準を満たし、組織染色にてA蛋白は陰性であったことからAL型アミロイドーシスと分類した。さらに全身検査の際に十二指腸粘膜を生検施行したが、明らかなアミロイド沈着はなく腎限局性と判断した。ALアミロイドーシスの治療法としてはMDex療法、高用量のメルファラン+自家造血幹細胞移植療法、ボルテゾミブがある。今回の症例は自家造血幹細胞移植療法の除外基準を1つも満たしておらず、平均生存期間が最も長い治療法でメルファラン+自家造血幹細胞移植療法を選択した可能性が高い(他院転院)と考えられる。比較的急速な経過でネフローゼ症候群を来したALアミロイドーシスの1例を経験した。

Keywords : Amyloidosis, Congo red stain, Nephrotic syndrome

#### 2. Listeria.Monocytogenesによる感染性心内膜炎の1例

齋藤 学 (大森病院研修医)  
指導 : 前田 正 (総合診療内科)

82歳の男性で腰痛を主訴に来院された方でListeria.Monocytogenesによる感染性心内膜炎と診断し、大動脈置換術の既往があり外科的治療の必要性が高い症例であったが手術困難であったため内科的治療を開始した。菌血症のコントロールは良好であったが心不全の増悪にて亡くなった。リステリアの感染経路としてチーズなどの乳製品が有名であるが、他にも国内産の肉加工品、加工魚介類などにも検出されており国内で日常生活を送れば常にリステリア感染のリスクに晒されていることがわかった。

Keywords : Listeria.Monocytogenes, infectious endocarditis, cheese

#### 3. Chlamydia 感染に伴う反応性関節炎の1例

並木萌子 (大森病院研修医)  
指導 : 前田 正 (総合診療内科)

今回、Chlamydia 感染症に伴う反応性関節炎の1例を経験した。症例は38歳男性。発熱、腰痛を主訴に当院受診した。不特定多数の性交渉歴があるとのエピソードから性行為感染症を疑い、検査を行ったところ、Chlamydia 感染症の診断に至りアジスロマイシンで加療した。しかし、血液検査で炎症反応は改善せず、更に入院経過中、下肢優位の新たな関節痛が出現した。様々な可能性を考え精査し、Chlamydia 感染に伴う反応性関節炎を鑑別として挙げた。反応性関節炎に対して、抗生剤2剤併用の有効性が示されており、本症例ではマクロライド系抗生剤とリファンピシンの2剤を合計6か月間併用したところ、一定の効果を認めた。しかし、併用する抗生剤の組み合わせやどのくらいの量を投与するのが最も有用であるかは未だ確立されておらず、今後更なる研究が必要であると考えた。

#### 4. 嚢胞腎感染を伴ったラセン菌菌血症の1例

星野織絵 (大森病院研修医)  
指導 : 前田 正 (総合診療感染症科)

2型糖尿病既往のある34歳男性。多発性腎嚢胞の嚢胞感染疑いでCTRX投与開始となった。入院日に実施した血液培養1/2セットからラセン菌を検出したため、菌血症にて比較的多く検出するCampylobacter fetusをターゲットとしMEPMに変更した。しかし第22病日、先の血液培養結果から下痢の原因菌として知られるCampylobacter jejuniを検出し、感受性からLVFXに変更、ドレナージ施行し治療奏功した。消化器症状を伴わないCampylobacter jejuni



菌血症に、嚢胞腎感染を合併した一例を経験した。

## 5. *Morganella morganii* による敗血症により急激な転機をとった1例

畠山浩太郎 (大森病院研修医)  
指導：石井孝政 (総合診療内科)

慢性両心不全の既往のある82歳女性が歩行時の転倒を契機に体動困難となり、前医に救急搬送された。前医では、感染源不明の感染症・心不全・副腎不全が疑われ、セフェム系抗菌薬の投与、ステロイド加療、濃厚赤血球液輸血等の加療が行われたが、治療にほとんど反応を示さなかった。4時間後にはショックバイタルとなり、意識レベルの低下をきたした。全身状態不良、意識障害精査、加療目的に当院転送された。当院到着後は両下腿の発赤、右大腿に紫斑を認める事より軟部組織感染症を契機とした敗血症性ショックと診断し、前医の加療に加えてバンコマイシン等の抗生剤を追加、またEDTAに沿った救急対応加療を行ったが、治療反応性は乏しく搬送15時間後に死亡となった。剖検所見として回腸末端から結腸全域にかけて広範に粘膜出血、小腸内に血液500ml、また血液培養検査からは *Morganella morganii* が検出された。

## 6. 咳嗽を伴わないマイコプラズマ肺炎の1例

笹森ゆかり (大森病院研修医)  
指導：石井孝 (総合診療内科)

特に既往歴のない34歳男性。来院1週間前から39度の発熱、頭痛を認めた。近医受診し、抗生剤等処方されるも症状改善しないため当院紹介受診となった。受診時咳嗽や喀痰などの呼吸器症状は認めなかった。スクリーニング目的で撮影した胸部レントゲンで左下肺野に浸潤影を認めたため、迅速抗原検査を施行したところマイコプラズマ抗原陽性、マイコプラズマ肺炎の診断となった。アジスロマイシン500mg/dayにて加療を開始したところ、すみやかに解熱し、頭痛も消失した。今回、咳嗽等の呼吸器症状を伴わなかったが、スクリーニングの胸部レントゲンをきっかけにマイコプラズマ肺炎の診断に至った症例を経験した。本症例のように呼吸器症状を伴わないマイコプラズマ肺炎が約20%存在するという報告もあり、咳嗽を伴わない症例でも、60歳以下の発熱症例においては非定型性肺炎の診断基準を照らし合わせることが診断の一助になる場合があると考え、症例報告とした。

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, Headache, Atypical pneumonia

## XV. 当番教室企画 特別講演

### 7. 下垂体腺腫の手術

黒木貴夫 (東邦大学医療センター佐倉脳神経外科)

下垂体腺腫の手術は経蝶形骨洞手術が第一選択となることが多い。内視鏡や手術用顕微鏡を使用して手術を行うが、手術視野の広さから内視鏡手術が推奨される傾向にあると思われる。さらに、最近では頭蓋底を大きく開放した拡大経蝶形骨手術も行われるようになり、頭蓋底から大きな下垂体腺腫だけでなく、髄膜腫や頭蓋咽頭腫なども手術適応になっている。しかし、頭蓋底の骨を大きく開放し、blind部分の腫瘍摘出は大きな危険が伴うものと思われる。我々は多くの下垂体腺腫の手術を行ってきたが、すべての症例が順調に経過していたわけではない。ごくわずかではあるが、術中出血、術後出血、再手術を経験してきた。

今回はその反省点を含め、術中、術後管理について特に若い先生方に、私の教訓となる症例を提示し、少しでも今後の手術および治療に役立てていただきたいと思います。

症例1は鼻鏡の設置位置のズレによる部位診断の見当識障害である。経蝶形骨手術は鼻鏡という狭い筒を通して奥にある腫瘍を摘出する手術である。この鼻鏡の方向が正中をはずれると、恐ろしい合併症が待っている。まずは、解剖から説明する。鼻中隔軟骨の奥、上は篩骨垂直版、下は鋤骨が存在する。この両方の骨が蝶形骨前面で癒合し、膨らんでいる部分が蝶形骨吻である。この蝶形骨吻は必ず正中に存在し、その奥には下垂体窩の前面が存在し、手術の最も信頼性の高い位置確認のland markとなる。通称我々がvomer(鋤骨)と呼んでいる目標と同じである。その上両側に蝶形骨自然孔が存在する。その2つのland markを確認することからmicrosurgeryが始まると言っても過言ではない。このland markを露出するために大切なのが軟骨性及び骨性鼻中隔の軟骨膜下および骨膜下の剥離である。最初に軟骨膜下腔を確認すれば、たやすく蝶形骨洞の全面まで剥離可能であり、鼻粘膜の損傷も少ない。若い脳外科医にはぜひともこの軟骨膜下および骨膜下の剥離を習得してほしい。さて、症例1に戻るが、正中を逸れたため、下垂体窩のfloorを右内頸動脈隆起部と勘違いし、右内頸動脈隆起部の骨を削除し、その硬膜を穿刺、海綿状脈洞からの出血を認めた。どうにか止血し、位置を修正し、腫瘍摘出を終了した。

症例2は固い下垂体腺腫である。術前に画像検査での腫瘍の固さを想定することは困難で、手術時に初めて体験するものである。繰り返しのcurettageは重要であるが、それでも摘出困難な時はどうするかを説明する。

症例3は開頭手術中に内頸動脈が破裂した症例である。

術中浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術を2回施行したが血栓化し、左不全麻痺を後遺症に残してしまった。

第4症例は「疲れて寝てるんじゃないぞ！」症例である。術後患者管理をしっかり行えとの教訓的な症例である。

第5症例は約3週間前に不安定狭心症のため、冠動脈ステント留置を循環器科で行っている。3剤の抗凝固剤、抗血小板剤を内服中に下垂体卒中をおこした症例である。循環器医師は抗凝固療法が現在も必要だとのことでヘパリン持続点滴を行い対処し、手術直前にヘパリンを中止し、手術を終了した。

第6症例は巨大な下垂体腺腫のために二期的に手術を予定したが、腫瘍が固く、摘出困難であった症例である。高位に存在する腫瘍のために、やはり無理をし、curettageを奥(高後方)まで行ってしまった。術後、右動眼神経麻痺、水頭症による意識障害が出現し、緊急開頭術を行った。何時再手術を行えばよいか悩んだ症例である。

困った症例、悩んだ症例を提示してきた。これらの症例が少しでも若い先生方の手術および術後管理に役立つことを願っている。

最後に術後尿崩症について簡単に説明する。まずは、水、電解質バランスに影響を与える2つのホルモンを考えてほしい。抗利尿ホルモン(ADH)とコルチゾールである。ADHは電解質の移動を伴わない水再吸収、コルチゾールは水利尿作用を持っている。水の動きはNaを置き去りにして行われると大まかに考えてよい。飲水可能な患者では、極端な場合を除き、時間尿量や飲水量の変化では大きな合併症は起こらない。しかし、ここで問題となるのがmasked DIである。コルチゾール不足時に尿量も正常、血中Naも正常範囲であるが、脱水となっている状態である。十分なhydrocortisoneの投与が必要である。術後尿崩症時には血中コルチゾールが正常範囲、すなわち術後hydrocortisoneの補充が十分であってはじめて、ピトレッシンのごく少量の持続点滴が可能となる。食事、飲水が可能な患者では、尿量の変動による尿量の1/3量の継続的な点滴負荷は避けるべきであり、必要ならピトレッシン製剤(ミニリンメルト)60 $\mu$ gの内服を早期に始めることが望ましい。多くの場合、水負荷による低Na(自由水の貯留)となることが多い。頻回(必要なら毎日でも)に採血を行い、Naをチェックすることが大切である。下垂体術後管理ではおおむね、自由水の動きの変調の調整が大切であり、Na濃度がfinal concentrationとなる。血中Na濃度を指標として、塩類の出入りではなく、自由水の出納で尿量調整をおこない血中Na濃度を調整することが大切である。

## XVI. 平成28年度プロジェクト研究報告3

### 8. 急性睡眠障害が過食・肥満とは独立して肝脂肪蓄積を誘発する

嶋山文華, 吉川美久美, 熊代尚記  
(大森糖尿病・代謝・内分泌)

睡眠障害による糖代謝異常のメカニズムは十分に解明されていない。慢性的な睡眠障害による過食・肥満の関与が示唆されてきたが、急性睡眠障害の直接的な影響は不明である。

睡眠調節遺伝子改変マウスは用いず、睡眠障害による糖代謝異常を生理的に検討可能な系を確立し、メカニズムの解明や新規治療薬の確立に貢献する。方法:10週齢のC57BL/6Jマウスを2群に分け、コントロール群(C群)は自由に睡眠させ、睡眠障害群(S群)は6時間の睡眠障害を負荷した。負荷当日は食事・運動の条件を揃え、睡眠障害後腹腔内ブドウ糖負荷試験を施行した(各群n=8)。

S群はC群と比較して糖負荷試験のグルコースの60分値とAUCが有意に高く、ピルビン酸負荷試験の結果、S群は肝臓の糖新生が有意に増加し、6時間の睡眠障害で肝インスリン抵抗性を来したことが示唆された。肝臓の中性脂肪含量が増加しており(9.7 $\pm$ 3.0 v.s. 5.8 $\pm$ 1.7 mg/g-liver, p<0.05)、脂肪肝によるインスリン抵抗性が示唆された。マイクロアレイを用い肝臓の遺伝子発現を網羅的に調べたところ、SREBP1cによる内因性脂肪酸合成の経路ではない他の脂肪合成遺伝子の有意な増加と脂肪燃焼遺伝子の低下が明らかとなった。

6時間の急性睡眠障害で脂肪肝・耐糖能異常が誘発された。過食や運動不足による肥満に伴うインスリン抵抗性とは異なり、睡眠障害により脂肪合成が亢進し肝臓脂肪含有量を増加させ、耐糖能異常を引き起こしたことが示唆された。

Keywords: Sleep deprivation, Hepatic insulin resistance, Hepatic steatosis

### 9. T細胞受容体の新規調節機構の探索

桑原 卓 (免疫学)  
荻野 悠 (大森消化器内科)

T細胞は感染源を排除する役割を担い、免疫学的自己の恒常性維持に不可欠な細胞集団である。感染した細菌やウイルスの抗原に対して特異的に反応して、周囲の免疫学的機構を適切に作動させている。そのため、T細胞の不在は免疫不全に直結する。周囲の免疫機構を制御するT細胞であるが、当然T細胞自身の調節も必須である。細胞内に目

を向けると機能促進時では情報伝達分子のリン酸化が、抑制時では脱リン酸化が認められることが多い。即ちリン酸化修飾による機能調節が中心的である。今回私たちはリン酸化修飾に加え、情報伝達分子のアセチル化がT細胞機能を制御する可能性を見出した。抗原受容体刺激に応答したT細胞は核からアセチル化酵素 CBP を細胞質へ輸送した。CBP は MAP キナーゼ経路の MKK4 をアセチル化し下流の転写因子 AP-1 活性を抑制することが判った。多くの検討を必要とするが細胞質でのタンパク質アセチル化はT細胞受容体刺激を調節する新しい機構かもしれない。

Keywords : T cell, protein acetylation

## XVII. 大学院生研究発表 3

### 10. 肝細胞癌および胆道癌における腫瘍関連抗原に対する自己抗体の解析

岡田 嶺 (代謝機能制御系臨床腫瘍学)

指導 : 島田英昭教授 (臨床腫瘍学・大森消化器外科)

金子弘真教授 (大森消化器外科)

肝細胞癌および胆道癌の既存の分泌型腫瘍マーカーである AFP や PIVKA-II, CEA や CA19-9 は特に早期段階での同定は困難である。そのため、自己抗体を用いた腫瘍マーカーの有用性について検討した。

肝細胞癌について、バイオバンク 50 例および千葉県がんセンター 44 例を ELISA 法にて解析した。胆道癌については東邦大学医療センター大森病院にて根治術施行された 61 例を対象とし、血清 p53 抗体の有用性について検討した。その結果、肝細胞癌において、全 6 種類の感度は 65.9% であった。StageI の陽性率は 62% で進行癌と比較し、有意差を認めなかった。胆道癌 61 例について、血清 p53 抗体陽性率は 23% であった。免疫染色を施行し、intensity score2-3 および proportion score3-4 は血清 p53 抗体陽性と関連を認めた。

肝細胞癌および胆道癌において、既存の分泌型腫瘍マーカーでは腫瘍同定には限界があり、血清自己抗体を組み合わせることにより、有意に感度を上昇させることができることがわかった。

Keywords : Autoantibody, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma

### 11. AST-120 は db/db マウスにおいて腸内細菌叢変化を伴い脂肪肝および体重を改善する

道田 (平賀) 由起 (代謝機能制御系大橋循内)

指導 : 窪田哲也 (理化学研究所代謝恒常性研究チーム)

諸井雅男教授 (大橋循環器内科)

AST-120 は消化管内で尿毒症毒素を吸着し慢性腎不全の症状を改善する。さらに、慢性腎臓病モデルラットでは腸内細菌叢を変化させる。腸内細菌叢の変化は肥満、糖尿病、そして合併症に関係し、腸内細菌叢を含めた腸内環境の改善によってこれらの疾病が改善することが知られている。本研究では、肥満 2 型糖尿病モデル db/db マウスに AST-120 を混餌投与し、脂肪肝や腸内細菌叢について検討した。その結果、AST-120 は db/db マウスの肝重量や脂肪滴、および体重を改善するとともに、腸内細菌叢を変化させた。AST-120 投与によって *Bacteroidetes* 門と *Firmicutes* 門の比である B/F 比が野生型マウスと同様の組成を示した。db/db マウスの肝重量や体重増加はこの B/F 比と相関を認めた。以上の結果より、AST-120 は腸内細菌叢の変化を介して、脂肪肝、体重を抑制する可能性が示唆された。

Keywords : AST-120, hepatic steatosis, gut microbiota

### 12. 機能性食品クルクミンの可能性

高野研一郎 (代謝機能制御系大森臨床検査)

指導 : 盛田俊介教授 (大森臨床検査)

食生活の欧米化と高齢化に伴い増加している動脈硬化性疾患の発症抑制は、重要な社会的課題である。この動脈硬化性疾患の基盤には血管老化に伴う慢性炎症が大きな役割を演じている。今回我々は、「健康な肝機能の維持」で機能性表示食品として知られるクルクミンが血管老化抑制機能を有する可能性を新たに見出したので報告する。C57BL/6j マウスを高脂肪食または 0.1%クルクミン含有高脂肪食で 80 週齢まで飼育後、酸化ストレス、大動脈におけるヘムオキシゲナーゼ -1 (HO-1) と sirt1 の発現ならびに老化性血管病変を評価した。高脂肪食群では、酸化ストレス亢進とともに大動脈 sirt1 発現が減弱し老化性血管病変が進行した。一方、クルクミン含有高脂肪食群では、大動脈 HO-1 が誘導されるとともに酸化ストレスが抑制された結果、sirt1 は維持され老化性病変の形成も抑制された。以上の結果は、クルクミンが「抗血管老化」機能を有する機能性表示食品となる可能性を示唆している。

Keywords : curcumin, vascular senescence, heme oxygenase