

## 第144回 東邦医学会例会

平成26年6月11日(水) 午後5時～7時28分

平成26年6月12日(木) 午後5時～8時05分

平成26年6月13日(金) 午後5時～8時08分

11日 東邦大学医学部第3講義室

12日・13日 東邦大学医学部大森臨床講堂(5号館B1)

6月11日(水)

### I. 大学院学生研究発表1

#### 1. ハロセン麻酔モルモットモデルを用いたQT延長薬のPK/PD評価

片木 淳 (機能系)

指導：杉山 篤教授(薬理学)

QT延長薬のtorsade de pointes (TdP)誘発リスクは、低・中・高の3段階に分類されているが、心筋への薬物分布とQT延長・TdP誘発リスクとの関係は十分には解明されていない。ハロセン麻酔モルモットモデルに11種類の代表的なQT延長薬を静脈内持続投与し(各3用量、累積投与)、心電図に対する作用を評価した。薬物投与終了後に血漿および心筋内の薬物濃度を測定し、心臓/血漿中薬物濃度比を求めた。各薬物はいずれも用量依存的にFridercia式で補正したQT(QTc)を延長し、特に心臓/血漿中濃度比が高い薬物ほど低用量からQTcを延長した。TdP誘発高リスク群に分類されている薬物はdl-sotalolを除き、心臓/血漿中薬物濃度比が高かった。以上よりQTc延長・TdP誘発リスクの程度は心臓/血漿中薬物濃度比に相関することが明らかになった。また、dl-sotalolのQTc延長・TdP誘発リスクは薬物動態以外に依存すると考えられた。

Keywords: QT prolongation, pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD), guinea pig

#### 2. Azithromycinは催不整脈性を認めないが左室収縮力を抑制する：ハロセン麻酔犬モデルおよび慢性房室ブロック犬モデルでの評価

小原 浩 (内科系)

指導：池田隆徳教授(大森循環器内科)

Azithromycinが心臓突然死のリスクを増大することが報告されたが、その機序は不明である。われわれはハロセン麻酔犬モデルを用いて同薬剤の心血管作用を、また慢性房室ブロック犬モデルで催不整脈作用を評価した。前者に対し同薬剤3および30 mg/kgを、また後者に対し30 mg/kgを10分間で静注した(それぞれn=4)。前者では、3 mg/kgでは有意な変化を認めなかったが、30 mg/kg投与後に左室収縮力が低下し、その結果、血圧の低下と心拍数の増加傾向を認めた。QT/QTc間隔、単相性活動電位持続時間ならびに心室有効不応期は延長した。一方、後者では致死的不整脈は誘発されず、催不整脈性の指標であるshort-term variabilityにも変化を認めなかった。以上より、azithromycinは催不整脈性を有さないが、陰性変力作用を示すので注意が必要である。

Keywords: azithromycin, negative inotropic effect, proarrhythmic effect

#### 3. Fluvoxamineの電気薬理学的作用：ハロセン麻酔犬モデルでの評価

橋本(山崎)有希子 (内科系)

指導：池田隆徳教授(大森循環器内科)

選択的セロトニン再取り込み阻害薬fluvoxamineは、他剤の血中濃度上昇や半減期延長を起こすため、QT延長リ

スクを有する薬物との併用は禁忌とされている。しかし fluvoxamine 自体の QT 延長リスクは十分に検討されていない。体重約 10 kg のビーグル犬 (n=4) にハロセン麻酔し、fluvoxamine 0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg を累積的に静注し、非開胸下で心血管作用を評価した。

0.1 mg/kg 投与後、総末梢血管抵抗 (total peripheral resistance: TPR) の低下、心拍出量 (cardiac output: CO) の増加、左室拡張末期圧の上昇を認めた。1 mg/kg 投与後、心拍数 (heart rate: HR), TPR の低下、左室拡張末期圧の上昇、QT 間隔、QTc, HV 間隔、単相性活動電位 (monophasic action potential: MAP) 持続時間 MAP<sub>90 (sinus)</sub> の延長を認めた。10 mg/kg 投与後、HR, 血圧 (blood pressure: BP), CO, TPR, 左室収縮力の低下、左室拡張末期圧の上昇、PQ 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc, AH 間隔、HV 間隔、MAP<sub>90 (sinus)</sub>, MAP<sub>90 (CL400)</sub>, MAP<sub>90 (CL300)</sub>, ventricular effective refractory period (VERP), TRP の延長を認めた。

Fluvoxamine は用量依存的な自動能抑制、収縮力抑制、房室・心室内伝導能抑制および血圧低下作用を示した。用量依存的に QT 間隔を延長し、臨床用量を反映する 0.1 mg/kg においても QT 間隔の延長傾向を認めたため、本剤単独投与時にも心電図の観察が必要と考えられた。

Keywords: fluvoxamine, dog, QT interval

## II. 平成 25 年度プロジェクト研究報告 1

### 4. Azithromycin は催不整脈性を認めないが左室収縮力を抑制する：ハロセン麻酔犬モデルおよび慢性房室ブロック犬モデルでの評価

小原 浩 (大森循環器内科)  
渡辺雄大 (薬理学)

Azithromycin が心臓突然死のリスクを増大することが報告されたが、その機序は不明である。われわれはハロセン麻酔犬モデルを用いて同薬剤の心血管作用を、また慢性房室ブロック犬モデルで催不整脈作用を評価した。前者に対し同薬剤 3 および 30 mg/kg を、また後者に対し 30 mg/kg を 10 分間で静注した (それぞれ n=4)。前者では、3 mg/kg では有意な変化を認めなかったが、30 mg/kg 投与後に左室収縮力が低下し、その結果、血圧の低下と心拍数の増加傾向を認めた。QT/QTc 間隔、単相性活動電位持続時間ならびに心室有効不応期は延長した。一方、後者では致死的不整脈は誘発されず、催不整脈性の指標である short-term variability にも変化を認めなかった。以上より、azithromycin は催不整脈性を有さないが、陰性変力作用を示すので注意が必要である。

Keywords: azithromycin, negative inotropic effect, proarrhythmic effect

### 5. iPS 細胞由来心筋細胞シートを用いた薬物性再分極遅延評価法の分析：多施設間バリデーション

中村裕二, 本川佳幸 (薬理学)

われわれが開発した標準プロトコルの有用性と再現性の確認を目的に、induced pluripotent stem cells (iPS) 細胞由来心筋細胞を用いて、選択的 I<sub>Kr</sub> 遮断薬である E-4031 の再分極延長作用を産官学の 3 施設で評価した。同一ロットの iPS 心筋細胞から作製した細胞シートに E-4031 1-100 nM を投与し、細胞外電位に対する作用を同一の測定システムを用いて測定して、得られた結果を比較検討した。いずれの施設においても、E-4031 は細胞外電位の持続時間を有意に延長し早期後脱分極を誘発した。再分極延長作用を示した E-4031 の濃度は従来の *in vitro*, *in vivo* の試験系より低く、ヒトにおける結果とよく一致していた。再分極延長作用の施設間差を比較すると、実測値においては施設間に有意差を認めたものの、投与前値からのパーセント変化で比較すると有意差を認めず、開発した標準プロトコルの有用性および再現性を確認できた。

Keywords: iPS cell-derived cardiomyocyte, multi-site validation, field potential

### 6. 線維化型間質性肺炎急性増悪例における HMGB1 値と予後の検討—リコンビナント・トロンボモジュリン投与例を中心に—

坂本 晋 (大森呼吸器内科)  
佐藤大輔 (大森救命センター)  
長谷川千花子 (大森病院病理学)

線維化型間質性肺炎 (fibrosing interstitial pneumonia: FIP) の急性増悪 (acute exacerbation: AE) に対するリコンビナント・トロンボモジュリン (recombinant thrombomodulin: rTM) の有効性が報告されている。rTM は AE 発症に関連する high-mobility group box protein 1 (HMGB1) を低下させ、予後を改善する可能性がある。

2013 年 1 月～2014 年 3 月の 14 カ月間に FIP-AE と診断された 18 例において前向きに血清中の HMGB1 を AE 発症時より経時的に測定し、rTM 投与前後での推移を非投与例を対照とし比較した。血清の HMGB1 測定は HMGB1 ELISA Kit II を用いた。

その結果、男性 16 例、女性 2 例、平均年齢は 74 歳 (59～86 歳) で、通常の AE の治療に加え 12 例で rTM (T 群)、3 例で低分子ヘパリン (H 群) が併用投与され、3 例は抗凝固療法の併用がなかった (N 群)。全症例における治

療前のHMGB1は10.3 (2.1~58.6) ng/mlで7日後は5.7 (2.6~28.8) ng/mlと低下した。T群では8/12例で低下し、増加した3例のうち1例は死亡し2例は生存した。H群の2/3例で低下を認めたが1例は死亡、2例は生存した。N群の3例は低下せず2例が死亡した。

FIP-AEにおいて、HMGB1は病勢に応じて上昇し、T群において治療効果と相関した。

Keywords : high-mobility group box protein 1 (HMGB1), acute exacerbation (AE), fibrosing interstitial pneumonia (FIP)

### III. 平成 24 年度プロジェクト研究報告 1

#### 7. 三尖弁形成術における機能温存のための臨床解剖学的検討

川島友和, 村上邦夫 (生体構造学)

三尖弁は単弁疾患として少ないが、左心系弁との連合弁疾患としてはそれほど珍しくはない。さらには、左心系術後の三尖弁閉鎖不全 (tricuspid regurgitation : TR) の増悪、左心系に問題なくとも atrial fibrillation (AF) 放置で TR が増加する、lead dependent TR, などの報告により注目される機会が増加した。

TR 治療のゴールドスタンダードとして行われる弁輪縫縮術や形成術は、房室結節のみに注意を喚起していることから、さらなる機能温存を指向した臨床解剖学的基盤構築のためヒト心臓を対象に、局所解剖学的ならびに画像解剖学的解析を行った。

その結果、弁輪付着部近傍を恒常的に走行する房室結節動脈を観察し、房室結節を含めた房室伝導系に分布する動脈の多様性を提示した。これらは心筋内を走行するため、実際に確認することは不可能であるが、解剖学的特性を理解し、術前 computed tomography (CT) angiography からの fusion 画像等によりその走行を把握することが有用であると思われた。

Keywords : tricuspid regurgitation (TR), atrioventricular nodal artery, clinical anatomy

### IV. 平成 25 年度プロジェクト研究報告 2

#### 8. *Clostridium difficile* 感染症の病態と毒素遺伝子保有株の病原意義に関する検討

吉澤定子 (総合診療)  
村上日奈子 (大森臨床検査部)

今回われわれは、*Clostridium difficile* (*C. difficile*) 365 株の毒素遺伝子保有状況、毒素遺伝子保有株の臨床的意義、薬剤感受性について検討した。便中 *C. difficile* トキシン陽性率は 48% であったが、実際には約 8 割の菌株が毒素遺伝子を保有していた。内訳としては、*tcdA*+/*tcdB*+ 検出率は 64.1%、*tcdA*-/*tcdB*+ 検出率が 9.6% であった。一方、欧米で流行している BI/NAP1/027 株が産生するとされる binary toxin の遺伝子保有率は 6.6% であり、欧米の報告と同様であった。臨床的検討では、毒素遺伝子保有株が検出された症例で有意に年齢が高く、便回数も多かったが、炎症反応やアルブミン、クレアチニン値に差はみられず、毒素遺伝子を保有していることの臨床的意義に関しては今後も更なる検討を要すものと考えられた。薬剤感受性測定結果では、メトロニダゾール耐性株はみられず、チゲサイクリン、フィダキソマイシンに良好な感受性を示した。

Keywords : *Clostridium difficile* (*C. difficile*), binary toxin

#### 9. エンテロバクター属菌のメタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子リザーバとしての役割に関する研究

青木弘太郎, 青池 望 (微生物・感染症学)

本研究では、都内の 3 医療施設 (A および B, C) から分離されたメタロ-β-ラクタマーゼ (metallo-β-lactamases : MBLs) 産生の *Enterobacter cloacae* 71 株を対象とした。次世代シーケンサーのデータを用いた multilocus sequence typing (MLST) および薬剤耐性遺伝子とプラスミドのレプリコン決定遺伝子検索、インテグロン構造解析を行った。3 施設から分離された異なったクローンを含む 27 株から *bla*<sub>IMP-1</sub>-*aac* (6')-*IIc* を有するクラス 1 インテグロンと IncHI2 レプリコン遺伝子 (*repHI2*) が同時に検出された。同様に、施設 B の同一クローンの 31 株から *bla*<sub>IMP-1</sub>-*aac* (6')-*Ib-cr* を有するクラス 1 インテグロンと IncW レプリコン遺伝子 (*repA*) が同時に検出され、うち 21 株は同一コンティグ上に存在した。前者のインテグロンは IncHI2 型のプラスミドによって、後者のそれは IncW 型のプラスミドによって媒介されている可能性が示唆された。

Keywords : *Enterobacter cloacae*, metallo-β-lactamase (MBL), integron

## 10. レジオネラ感染における IL-17F の役割

梶原千晶, Anwarul Haque (微生物・感染症学)

細胞内寄生菌の感染防御には, Th1 型以外にも Th17 型免疫応答も重要な役割を持つことが明らかとなってきた. これまで当研究室において, レジオネラを感染させたマウス肺組織中には interleukin-17A (IL-17A) および F の産生が認められ, これらにより炎症性サイトカイン産生が誘導されること, さらに IL-17AF 欠損型マウスは野生型に比べて有意に感染後の生存率が下がることを報告している.

今回のレジオネラ感染実験で, IL-17A 欠損型マウスの肺内において IL-17F が過剰に産生されるという現象を認めた. これはマウス骨髄由来マクロファージを用いた *in vitro* の系でも再現され, 同時に下流の炎症性メディエーターの産生も有意に増加していた. ここに抗 IL-17F 抗体を添加すると, これら炎症性メディエーターの産生が抑制されたことから, 過剰に産生された IL-17F が下流の炎症メディエーターを誘導し, IL-17A の代償的な役割を果たしている可能性が示唆された.

Keywords : *Legionella pneumophila*, interleukin-17A (IL-17A), IL-17F

## 11. 慢性肺アスペルギルス症の病理組織学的研究

栃木直文 (大森病院病理学)  
後町杏子 (大森呼吸器内科)

慢性肺アスペルギルス症は, 陳旧性肺結核など気道の解剖学的構築改変を基盤とし, 多くは軽微な防御能低下により発症する. 本症の病態解析に関する病理組織学的検討はほとんどない. 今回われわれは東邦大学医療センター大森病院にて切除された 25 例の慢性肺アスペルギルス症例を用いて病理組織学的検討を行った. その結果, 男性が 21 例, すべてが上葉の病変であり, 低用量ステロイド内服・糖尿病・肺結核の既往のいずれかを有する症例が 21 例であり, これらの結果は先行研究と一致していた. また末梢血中好中球数と血中  $\beta$ -D-glucan 値との間で負の相関関係がうかがわれた. 次いで真菌の細胞壁に存在する多糖を認識するファンギフローラ Y を用いて検討を行ったところ, 空洞壁において形成された炎症性肉芽組織内に顆粒状の陽性所見を確認できた症例が 4 例存在した. 顆粒状陽性所見の得られた症例の方が陽性所見の得られなかった症例よりも血中  $\beta$ -D-glucan 値が高値である傾向にあった.

Keywords : aspergillosis,  $\beta$ -D-glucan, fungiflora Y

## V. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 1

### 12. 同定部位が困難であった骨盤内膿瘍の 1 例

河西貞智  
高野博子 (大森産婦人科)

骨盤内における炎症の総称を骨盤内炎症性疾患 (pelvic inflammatory disease : PID) といい, その原因は多種多様である. 今回われわれは PID で膿瘍を形成し, 抗生剤による保存的治療に抵抗を示し外科的治療を要した症例に対し考察した.

78 歳女性. 2 回経妊 2 回経産. 38 歳時に腹式単純子宮全摘術の既往あり. 下腹部痛を主訴に来院し, 腹部所見で下腹部に鷲卵大の腫瘍を触知し圧痛を認めた. また血液検査上, 高度の炎症所見も認めたため腹部造影 computed tomography (CT) を施行した. CT 上, 骨盤内腫瘍を認め, 精査加療目的に当院産婦人科に依頼となった. 入院後抗生剤を開始したが抵抗性を示したため第 4 病日に緊急開腹手術となった. 術後第 2 病日に深部静脈血栓症・肺血栓症を発症したが抗凝固療法にて血栓は消失し第 28 病日に退院となった.

今回われわれは, 骨盤内膿瘍の 1 例を経験した. 骨盤内膿瘍は本来婦人科的疾患で引き起こることが多く知られているが, 大腸菌が検出され, 術後, S 状結腸に憩室も確認できたことから, 憩室炎穿孔による骨盤内膿瘍形成の可能性が示唆された. 産婦人科研修中に経験した 1 例であったが, 本症例を通じて他科との連携が重要であることを改めて学んだ.

Keywords : pelvic inflammatory disease (PID), pelvic abscess, diverticulitis

### 13. 肝膿瘍を形成した Mucoïd 型 *Klebsiella pneumoniae* による敗血症の 1 例

曾根崎雅也  
菅澤康幸 (総合診療内科)

76 歳男性. 発熱, 頭痛, 悪寒を主訴に来院した. 体温 40.4°C, 呼吸数 24 回/分, 脈拍数 127 回/分, 白血球数 15500/ $\mu$ l であり, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の 4 項目を満たし, 敗血症の診断で入院となった. HbA1c 9.6% で血糖コントロールは不良であった. 血液検査で肝酵素の上昇, 腹部単純 computed tomography (CT) にて胆嚢の拡張を認めたため, 腹部エコーを施行した. エコーにて肝臓に低吸収域を認め, 造影 CT にて肝膿瘍が見つかった. 血液培養にて mucoïd 型 *Klebsiella pneumoniae* が検出された. ドリペネムを開始し, 自覚症状の改善, 解熱,

C-reactive protein (CRP) の減少を認めた。肝膿瘍の縮小を認めた。悪性腫瘍や眼内播種は認められなかった。

*Klebsiella pneumoniae* は腸管や呼吸器における常在菌であり、日和見感染を引き起こす。中でも mucoid 型は全身に膿瘍を形成し強い病原性を示すことが報告されている。*Klebsiella pneumoniae* は肝膿瘍を引き起こす原因菌の中で最多であり、大腸癌等の悪性腫瘍による経胆道感染を引き起こすため、悪性腫瘍の精査は必要である。Mucoid 型は眼内播種を起こす可能性が 10~15% と高く眼窩診察は必要である。

Keywords : mucoid, *Klebsiella pneumoniae*, abscess

6 月 12 日 (木)

## VI. 大学院学生研究発表 2

### 1. 実験的自己免疫性神経炎ラットの神経内 hydroxyl radical 産生と edaravone の効果

井上雅史 (内科系)

指導：藤岡俊樹教授 (大橋神経内科)

実験的自己免疫性神経炎 (experimental autoimmune neuritis : EAN) における hydroxyl radical (HR) の局在と edaravone の効果を明らかにすることを目的とした。5~7 週齢のメス Lewis rat をウシ P2 蛋白由来の合成ペプチドで感作し EAN を惹起、edaravone を連日腹腔内投与した (E 群)。対象は生食を投与した (C 群)。免疫 9, 11, 14, 21 日後に各群 5 匹ずつ sodium salicylate (SA) を腹腔内投与し 15 分後に屠殺し馬尾神経を採取、高速クロマトグラフィーを用いて 2,3-dihydrobenzoic acid (DHBA) を測定した。また免疫 11 日後に馬尾を取り出し免疫組織染色にて組織内での malondialdehyde (MDA) の局在を検討した。その結果、両群共に尾の弛緩性麻痺を発症して自然回復したが E 群の回復の程度の方が大きかった ( $p < 0.05$ )。両群共 2,3-DHBA は 11 日後に最も増加したが有意差はなかった。MDA はマクロファージ等の細胞浸潤巣に一致して認められたほか S-100 陽性の Schwann 細胞に一致して散在していた。EAN では浸潤細胞や Schwann 細胞が HR 産生に関与しており、edaravone は HR の生成に直接的な影響を与えないが回復を促進させることが分かった。

Keywords : hydroxyl radical (HR), edaravone, experimental autoimmune neuritis (EAN)

### 2. Ibudilast の Th17 細胞への分化抑制作用について

柳橋 優 (内科系)

指導：岩崎泰雄教授 (大森神経内科)

Th17 細胞はヘルパー T 細胞の 1 種で主にインターロイキン (interleukin : IL) -17 を産生し多発性硬化症など自己免疫疾患の発症に関連が示唆されている。また、近年脳梗塞の二次的な炎症や動脈硬化にも関連があると報告されている。Ibudilast は現在本邦で脳梗塞後のめまい症状と気管支喘息に保険適応が認められている薬剤で、今までの報告で tumor necrosis factor-alpha, IL-1-beta, IL-6, and interferon-gamma の産生を抑制することが知られている。さらに近年、いくつかの報告で多発性硬化症に対する再発抑制効果もあることが知られている。しかし多発性硬化症の病態に深く関連する Th17 細胞の分化や IL-17 産生にどのような影響があるか知られていない。今回われわれは ibudilast が Th17 細胞の分化に影響を与えるか研究した。

正常人 5 人から末梢血を採取し naïve T 細胞 (CD4+CD45RA+CD45RO-CD25-) を分離した。分離された naïve T 細胞は Th17 細胞へ分化させるために anti-CD3, anti-CD28, IL-1-beta, IL-6, IL-21, IL-23, and tumor growth factor beta-1 を加え 1 週間培養を行った。Ibudilast の効果を見るために培養液中に ibudilast (0  $\mu$ M, 0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M) を培養液に加えて培養を行った。培養後、IL-17A 抗体を用いて染色しフローサイトメーターで IL-17A 陽性細胞の割合を測定した。その結果、培養液中に ibudilast を加えた群では加えなかったものに比べて有意に IL-17A 陽性細胞の割合が低下していた。

Ibudilast によって Th17 細胞への分化は有意に抑制された。Ibudilast は非特異的 phosphodiesterase 阻害作用を有し、細胞内シグナル伝達を抑制することで Th17 細胞の分化が抑制されたと考えられた。Ibudilast は Th17 細胞の分化を抑制する immunomodulation 作用があり、多発性硬化症などの自己免疫疾患に効果を示すと考えられた。

Keywords : ibudilast, multiple sclerosis (MS), Th17

### 3. 乾癬患者における皮下脂肪からのアディポカイン遺伝子発現についての検討

三津山信治 (内科系)

指導：石河 晃教授 (大森皮膚科)

乾癬は肥満、メタボリック症候群やアディポカインと関連するが、乾癬と皮下脂肪の関連については詳細には検討されていない。この点を明らかにするために、乾癬患者のアディポカインの血清濃度と皮下脂肪組織からの遺伝子発現について、解析を行った。尋常性乾癬患者群として 17 名、皮膚手術を受けた 8 名を対照群とした。アディポカイ

ンは, tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), レプチン, アディポネクチン, レジスチン, interleukin-6 (IL-6) の5種類を解析した. 血清中のアディポカイン濃度は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いて, 皮下脂肪からのアディポカイン遺伝子発現についてはリアルタイム polymerase chain reaction (PCR) 法を用いて測定した. レプチンの血清濃度, 皮下脂肪からの遺伝子発現は, メタボリック症候群を合併しない乾癬群に比べ, メタボリック症候群を合併した乾癬群で高かった. 皮下脂肪からの IL-6 遺伝子発現は, 対照群に比べ, 乾癬群で低下していた. 乾癬病変部の皮膚と皮下脂肪の間で, アディポカインを介した相互作用が生じ, 乾癬の病態に関与している可能性が示唆された.

Keywords : adipokines, psoriasis, subcutaneous adipose tissue

#### 4. 精神病発症危険状態における脳梁の線維束統合性と その精神症状との関連 : 拡散テンソル画像を用いて

齋藤淳一 (内科系)

指導 : 水野雅文教授 (大森精神神経医学)

拡散テンソル画像 (diffusion tensor image : DTI) を用いた研究では, 統合失調症患者の脳白質の統合性が低下することが知られている. しかし, 精神病発症危険状態 (at risk mental state : ARMS) の白質を対象にした脆弱因子および予後に関する研究は少ない.

ARMS 患者 46 名には研究登録時 (Baseline) および 52 週後に, 前駆症状の評価尺度 (Scale of Prodromal Symptoms : SOPS) と DTI を施行した. 健常群 16 名には DTI を施行した. ARMS 群のうち, 52 週の追跡で精神病を発症した者を ARMS-P 群 ( $n=7$ ), 未発症の者を ARMS-NP 群 ( $n=39$ ) とした.

DTI を Tract Specific Analysis (TSA) で解析し, 脳梁膝部・幹部・膨大部の fractional anisotropy (FA) 値を調べた. その結果, Baseline での ARMS 群の FA 値は健常群と比べ脳梁膝部・幹部・膨大部で有意に低下した ( $p<0.05$ ). ARMS-NP 群の FA 値は ARMS-P 群よりも脳梁膝部・幹部で有意に低下した ( $p<0.05$ ). また, 52 週の追跡で, 脳梁膝部の FA 値の変化と陰性症状の変化との間に相関を認めた ( $r=-0.5389$ ,  $p=0.0037$ ).

以上のことから, 陰性症状は長期予後との関連が深く, 脳梁の FA 値は長期予後の指標となりうることを示唆された.

Keywords : at risk mental state (ARMS), diffusion tensor image (DTI), tract specific analysis (TSA)

#### 5. 片頭痛に対するバイオフィードバック療法の有効性の 検討

小田原幸 (内科系)

指導 : 坪井康次教授 (心身医学)

片頭痛は心理社会的背景との関連が強い疾患として知られており, 薬物療法に加えて非薬物療法の有効性も示されつつある. 本研究では, 片頭痛患者へ非薬物療法の1つであるバイオフィードバック療法 (biofeedback : BF) を治療の介入とし, ecological momentary assessment (EMA) を採用した携帯型頭痛日記によって効果の検証を行った.

片頭痛患者 27 名に対して, 無作為割り付けにて治療群と待機群に振り分けた. 治療群においては, 8 回の BF を行い, 治療前後の 4 週間に携帯型頭痛日記により, 頭痛の強さ, 拍動性の有無, 吐き気, ストレス, 気分の落ち込み, イライラ, 不安, 生活への支障の評価を行った. 統計解析には線形混合モデルを使用した. その結果, 頭痛の強さ, 吐き気など頭痛症状以外に, ストレスなどの心理的な項目において治療後に有意な減少が認められた.

以上のことから, EMA を採用した頭痛日記によって, 片頭痛に対する筋弛緩法を併用した BF 療法の有効性が再確認された.

Keywords : biofeedback (BF), migraine, ecological momentary assessment (EMA)

#### 6. EP<sub>4</sub> 作動薬の PV ループに対する作用 : 既存薬との比較

本田 淳 (機能系)

指導 : 杉山 篤教授 (薬理学)

プロスタグランジンは生理活性脂質で, prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandin F<sub>2</sub> alpha (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) および prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) 等が知られている. PGE<sub>2</sub> の受容体には EP<sub>1</sub>~EP<sub>4</sub> の 4 種類のサブタイプが存在している. EP<sub>4</sub> は心臓に高発現しているものの心血管系に及ぼす影響はいまだに明らかとなっていない. そこで, EP<sub>4</sub> の心血管系に対する作用を明らかにするために EP<sub>4</sub> 作動薬である ONO-AE1-329 を用いて, ハロセン麻酔犬左室 pressure volume (PV) ループに対する作用を評価した. また既存薬である dopamine, dobutamine および milrinone と比較検討した. その結果, ONO-AE1-329 には, 既存の強心薬と同様の等容性収縮力および拡張力の増強作用に加えて, 既存薬に認められない左室拡張末期容積の増加作用および左室収縮末期容積の減少作用が認められた. 以上より, ONO-AE1-329 は新しい作用点を有する強心薬として期待できる.

Keywords : prostaglandin, EP<sub>4</sub> agonist, pressure volume loops

## VII. 平成 24 年度プロジェクト研究報告 2

### 7. 核内タンパク質 SATB1 (special AT-rich sequence binding protein 1) の免疫寛容の役割解析

向津隆規 (大森消化器内科)

出口 裕 (生化学)

われわれはサイトカインのリンパ球成熟に関する機能を解析している過程で、T 細胞特異的に発現する遺伝子 *special AT-rich sequence binding protein 1 (SATB1)* を見いだした。SATB1 は染色体構造を調節する核内タンパク質であるが、T 細胞成熟における機能は未知であった。そこで、血球系細胞における条件付き SATB1 欠損 (cKO) マウスを作製した。このマウスは、血清中の抗二重鎖 DNA 抗体価の上昇や糸球体での免疫複合体沈着を示し、全身性の自己免疫傾向を示した。SATB1 の免疫寛容調節への関与が示唆されたため、ヒト多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎をこのマウスへ誘導し、さらなる解析を試みた。野生型マウスと異なり cKO マウスは麻痺症状を全く示さず、また、病原性へ直接に関与する自己応答性の病原性 T 細胞も誘導されていなかった。野生型マウスで調製した病原性 T 細胞を養子移入したところ、野生型マウスへの移入に比べて cKO マウスへ移入した場合には症状が軽微でかつ発症までに日数を要した。以上のことから、SATB1 は、T 細胞のエフェクター機能や免疫寛容の統制に関与することが考えられる。

Keywords : *special AT-rich sequence binding protein 1 (SATB1)*, immune tolerance, experimental autoimmune encephalomyelitis

## VIII. 平成 25 年度プロジェクト研究報告 3

### 8. SPB 構成因子 Cdc31 の DNA 複製開始における制御機構の解析

中林 修, 三宅早苗 (生化学)

Cdt1 は DNA ヘリカーゼ活性を持つ minichromosome maintenance (MCM) を複製開始部位にリクルートする因子であり、C 末側で MCM と結合することが知られている。Cdt1 の結合因子を Two-Hybrid 法を用いてスクリーニングしたところ、spindle pole body (SPB) の構成因子である Cdc31 が得られた。さらに、Cdt1 の一部欠失体を用いた解析により、Cdc31 は Cdt1 の C 末側に結合することが示された。Fluorescence activated cell sorter (FACS) 解析により、Cdc31 を単独で発現させた細胞では、正常細胞

に比べて G1 期の細胞数の増加が認められた。一方、Cdt1 を共発現させると、Cdc31 の効果は観察されなかった。Cdc31 の細胞内局在は、G1 期においては SPB と核に局在していたが、G2 期には SPB にのみ観察された。以上の結果から、G1 期において、Cdc31 の増加は Cdt1 と MCM の結合を阻害し、DNA 複製開始を抑制する働きを持つと考えられる。

Keywords : Cdc31, Cdt1, spindle pole body (SPB)

### 9. 3 テスラ MRI を用いた薄層 3 次元的 MRI による膝関節外側半月板支持機構の評価

工藤秀康, 小田島正幸, 笠井ルミ子 (佐倉放射線科)

徳山 宣 (佐倉病院病理学)

谷口慎治 (佐倉整形外科)

戸澤光行 (佐倉中央放射線部)

外側半月板の支持構造として meniscoligaments と popliteomeniscal fascicles (PMF) が知られている。関節内微小構造の描出には近年、three dimensional magnetic resonance imaging (3D MRI) が有用と報告されているが、PMF について 3D MRI の有用性を検討した過去の報告はない。そこで、two dimensional (2D) MRI と 3D MRI との間で描出能を比較した。対象は 29 患者・29 膝関節、平均年齢 49 歳。2 人の画像診断専門医が各々独立して PMF の有無を評価した。PMF は 3 つの fascicle、つまり postero-superior fascicle, posteroinferior fascicle, anteroinferior fascicle の総称であるが、2D では各々 55% (16/29), 41% (12/29), 14% (4/29)。3D では各々 79% (23/29), 59% (17/29), 97% (28/29) に認めた。PMF の描出能は 3D MRI を用いることで 2D MRI よりも向上した。

Keywords : thin-slice three dimensional magnetic resonance imaging (3D MRI), three tesla, popliteomeniscal fascicles

## IX. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 2

### 10. 卵巣癌合併妊娠の 1 例

並木美紀

釘宮剛城 (大森産婦人科)

続発性無月経、腹部膨満感を主訴に近医を受診したところ、妊娠初期および剣状突起下まで及ぶ腹部腫瘍が認められた症例を経験した。当院産婦人科にて血液検査、超音波検査などを施行した結果、左卵巣の良性腫瘍が疑われ、手術適応があったため手術施行の方針となった。妊娠 11 週 2 日に開腹腫瘍摘出術を行ったところ、病理診断は悪性転化

を伴う成熟奇形種であった。非妊時であれば根治術（子宮、両付属器、大網摘出、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清）を行うことが望ましいが、本人へのインフォームド・コンセントの結果、根治術や抗癌剤治療などを含めた卵巣癌治療はせず、妊孕性温存を優先した。その後、術後合併症は特に出現せず、胎児にも問題なく妊娠経過は順調であった。本症例のように悪性腫瘍と胎児など相反する面を併せ持つ症例への対応は治療法についての検討が困難であり、患者本人とのインフォームド・コンセントが重要であることを実感した。

Keywords : ovarian tumor, pregnancy, mature cystic teratoma

### 11. 原因不明の発熱、CRP上昇で crowned dens syndrome (CDS) と診断された1例

植田有紀子  
前田 正 (総合診療内科)

38℃台の発熱および尿混濁を認めたため往診医にて抗生剤内服となっていたが、その後も発熱持続したため、原因不明の発熱およびCRPの上昇にて当院紹介受診となった。来院時、著明な後頸部痛を認めたため、偽痛風を疑い頸部 computed tomography (CT) 施行したところ crowned dens syndrome に典型的な画像所見を認め診断に至った症例を経験したので報告する。

### 12. 淋菌性咽頭炎の1例

角 朋世  
宮崎泰斗 (総合診療内科)

20歳女性。2014年2月5日より発熱、咽頭痛、全身倦怠感が出現。近医よりガレノキサシンなどを処方されるも症状は改善せず、2月15日に当院を受診。来院時、発熱・炎症反応上昇を認めるとともに咽頭痛が強く食事摂取できないため、緊急入院となった。既往として、2013年12月にクラミジア子宮頸管炎、2014年1月に淋菌性子宮頸管炎があったため、咽頭拭い液で淋菌とクラミジアの ribonucleic acid (RNA) 検査を行ったところ、淋菌で陽性の結果となり、淋菌性咽頭炎と診断。入院時よりセフトリアキソン 2 g/day で治療開始。自覚症状・炎症所見ともに改善が見られないため、入院4日目よりアジスロマイシン 500 mg/day を追加し、セフトリアキソンは 4 g/day に増量。その後、自覚症状・炎症所見ともに徐々に改善。7日目よりアジスロマイシンを経口に切り替え、9日目にセフトリアキソン投薬終了とし、10日目に退院となった。退院後は1週間アジスロマイシン 500 mg/day 内服とし、その後外来にて淋菌陰性を確認した。

Keywords : *Neisseria gonorrhoeae* (gonococci), pharyngitis

### 13. 腎盂腎炎として治療経過中に両側腎動脈狭窄と腎梗塞が発見された1例

葛原絢花  
渡邊利泰 (総合診療内科)

10日前からの発熱、左側腹部痛を主訴に来院した85歳男性。左の costovertebral angle (CVA) tenderness 陽性で、腹部 computed tomography (CT) で左尿管拡張と左腎周囲脂肪織濃度上昇を認めた。有意な病原菌を認めなかったが、尿路感染のリスク（尿閉）があるため、腎盂腎炎として治療を開始した。治療経過中に腹部超音波で両側腎動脈狭窄、左腎梗塞が発見された1例である。

炎症反応高値、CVA叩打痛著明であったことから腎盂腎炎と診断したが、CVA叩打痛がある場合の鑑別診断、診察の仕方を述べた。今回の症例は降圧薬によって血圧のコントロールは良好であったが、本態性高血圧として降圧薬が漫然と投与されている患者については二次性高血圧の除外をしておかなければならないことを学んだ。腎不全の既往があり、造影CTを施行できなかったため両側腎動脈狭窄の発見に時間を要した。このような症例では腹部超音波によるカラードプラが侵襲が少なく有用であるため推奨されている。

Keywords : renal infarction, pyelonephritis, costovertebral angle tenderness (CVA tenderness)

### 14. 感冒様症状と肝機能障害で来院した薬剤性過敏症候群の1例

濱井麻美  
宮崎泰斗 (総合診療内科)

双極性障害・アルコール依存症で精神科かかりつけ、多数の向精神薬を内服している33歳女性。10日間続く高熱・リンパ節腫脹・感冒様症状にて来院し、肝機能障害を認め精査目的に入院となった。薬剤性肝障害を疑い入院当日からラモトリギンを中止したところ肝障害は改善したが、その後も症状は増悪し全身性の発疹と異形リンパ球・好酸球の増加がみられた。皮膚症状に比べ全身症状が強く、病歴からラモトリギンによる薬剤性過敏症候群を疑った。ステロイド大量療法を開始したところ良好に経過し、後療法のプレドニゾロンを徐々に減量していったが、症状の再燃は認められなかった。Human herpesvirus (HHV) 6, 7や cytomegalovirus (CMV) の再活性化所見はなく、非典型的薬剤性過敏症候群として診断基準に合致した。

Keywords : drug-induced hypersensitivity syndrome, lamotrigine

6月13日(金)

## X. 大学院学生研究発表 3

1. 2009~2010年に多施設より分離されたESBL産生 *Proteus mirabilis* の地域分布と抗菌薬感受性に関する検討

金山明子 (内科系)

指導：澁谷和俊教授(大森病院病理学)

2009年7月~2010年6月に日本の医療機関314施設の患者より分離された *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 799株を対象とし、基質拡張型β-ラクタマーゼ(extended-spectrum β-lactamase: ESBL)産生性および菌株の背景について検討した。その結果、ESBL産生株は364株(45.6%)に認められ、central venous catheter (CVC)由来株において86%、喀痰では57%と高い割合で分離された。ESBL産生株において、キノロン系抗菌薬に対し非感性の株が74.2%と高率に認められた。日本において *P. mirabilis* の約半数がESBL産生株でその大部分がキノロン薬耐性株であることを認識すべきである。また、ESBL産生株は北海道・東北地方分離株において53%と最も高い頻度で分離され、四国・九州地方の2倍以上の頻度であった。染色体DNAの解析により、地域において患者間で菌株の水平伝播が生じた可能性が考えられた。

Keywords: extended-spectrum β-lactamase (ESBL), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), fluoroquinolone resistance

## 2. 大腸癌術後のSSI予防に対する創閉鎖方法のRCT

小林 信 (外科系)

指導：草地信也教授, 齊田芳久教授(大橋一般・消化器外科)

真皮縫合閉鎖の準清潔手術における手術部位感染症(surgical site infection: SSI)の予防効果は不明である。

本邦16施設において、待機的な大腸直腸癌手術患者を対象に、創閉鎖を真皮縫合とステープラーで行うrandomized controlled trial (RCT)を行った。主要評価項目は創部SSIの発生率、副次評価項目は創閉鎖時間、創合併症発生率、術後在院日数、整容性、患者満足度である。その結果、1264名の患者が登録され、術後30日以内SSI発生率(8.7% vs 9.8%,  $p=0.58$ )に有意差を認めなかった。創合併症発生率( $p=0.48$ )、術後入院期間( $p=0.51$ )、整容性( $p=0.18$ )は有意差を認めなかったが、閉鎖時間は真皮縫合が有意に長く(6.5分 vs 1分,  $p<0.001$ )、患者満足度(52% vs 43%,  $p=0.002$ )は真皮縫合が有意に高かった。

真皮縫合は、大腸直腸癌術後の創部SSIを減少させな

かった。

Keywords: surgical site infection, subcuticular suture, colorectal cancer

## 3. 肺癌体幹部定位照射における3D-planの4DCTを用いた線量分布評価

清水友理 (外科系)

指導：寺原敦朗教授(大森放射線科)

肺癌体幹部定位照射の治療計画においては、自然呼吸下で撮影したthree dimensional computed tomography (3DCT)を用いて線量計算を行っている。照射対象は呼吸性移動を伴う腫瘍であるため、計画上の線量計算結果と実際に照射されている線量分布とは異なる可能性がある。

当科で早期原発性肺癌に対し体幹部定位照射を行った8例を対象として、four dimensional computed tomography (4DCT)の各呼吸位相における線量分布を再計算した上で合算し、internal target volume (ITV)への線量分布を評価した。その結果、4DCTを用いて合算したITVの平均線量は、3DCT上での計算結果と比較して同等かより高い傾向を示し、その差は最大で1.7%と比較的小さかった。しかし、最小線量、D95は、呼吸性移動の大きい3例において、差が4.3~11.7%と大きく認められた。3DCTを用いた治療計画によって、ITVに対しておおむね適切な線量が照射されていたが、呼吸性移動量が大きい場合、ITV辺縁での線量は実際の照射線量と差が生じ得ることが確認された。

Keywords: stereotactic body radiotherapy (SBRT), dose accumulation, four dimensional computed tomography (4DCT)

## 4. 肝細胞癌合併C型肝硬変患者の診療における診断および腫瘍マーカーとしての血清VEGF測定の意義

向津隆規 (内科系)

指導：住野泰清教授(大森消化器内科)

Vascular endothelial growth factor (VEGF)は、血管新生を促進する主要な働きをしており、肝細胞癌では、過剰に発現が認められる。C型肝硬変(C-liver cirrhosis: C-LC)・肝細胞癌(hepatocellular carcinoma: HCC)患者における血清VEGF値の有用性を明らかにすることを目的とした。C-LCでHCCなしの28人(LC群)、C-LCでHCCありの11人(HCC群)、C-LCで進行HCCあり(advanced HCC: aHCC群)の48人を対象とし、慢性C型肝炎(chronic hepatitis C: C-CH群)37人を比較対照とした。血清VEGFを測定し、肝機能・発癌・腫瘍の進展型・病期・脈管侵襲の有無につき、alpha-fetoprotein (AFP)・fucosylated alpha-fetoprotein (AFP-L3)・protein

induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) との比較・検討を行った。肝障害と血清 VEGF の関係については、有意な差は認められなかった。しかし、発癌の検出能に関しては、HCC 群と aHCC 群は C-CH 群・C-LC 群と比して有意に上昇していた。また、aHCC 群の種々の腫瘍マーカーの評価は、血清 AFP は多発よりも、浸潤性の癌で高値であった。腫瘍の病期別では、血清 VEGF の値に有意な差は認められなかったが、脈管浸潤により有意な差が認められた。血清 VEGF 値は、C 型肝硬変患者の HCC の検出に有用であり、AFP と VEGF はそれぞれ腫瘍の型と脈管侵襲で重要である。

Keywords : vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocellular carcinoma (HCC), tumor marker

## 5. 高分化型脂肪肉腫と脂肪腫のゲノムコピー数解析

中山隆之 (外科系)

指導：武者芳朗教授 (大橋整形外科)

われわれは高分化型脂肪肉腫と脂肪腫のゲノムコピー数解析を行った。対象は脂肪性腫瘍 67 例で、平均年齢は 54.8 歳、男性が 30 例で女性が 37 例、67 例の病理組織診断の内訳は高分化型脂肪肉腫が 37 例、脂肪腫が 30 例だった。切除した腫瘍から採取した新鮮凍結組織から DNA を抽出し、GeneChip® Mapping 500K Array (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA, USA) にて網羅的なゲノムコピー数解析を行った。ゲノムコピー数解析において、ゲノムコピー数が 4 以上、すなわちゲノムが 2 倍以上に増えた場合を増幅と定義し、高分化型脂肪肉腫と脂肪腫それぞれのうちで、30% 以上で増幅を認めた領域を抽出した。その結果、高分化型脂肪肉腫では 12q14.3-q21.31, 12q13.3-q14.1, 6p25.3, 1q21.3 の 4 カ所、脂肪腫では 6p25.3 の 1 カ所の領域が抽出された。本研究の結果、高分化型脂肪肉腫と脂肪腫に共通する新規分子遺伝学的異常が明らかになった。加えて、これは高分化型脂肪肉腫の一部に、脂肪腫に新たなゲノム異常が蓄積して発症した例が存在する可能性を示唆したものと考えた。

Keywords : well differentiated liposarcoma, lipoma, genome

## XI. 平成 25 年度プロジェクト研究報告 4

### 6. 落葉状天疱瘡の水疱形成機序の解析

吉田憲司, 橋本由起 (大森皮膚科)

落葉状天疱瘡は表皮細胞間接着因子である desmoglein (Dsg) 1 に対する自己抗体によって生じる自己免疫性水疱

症である。患者血清中の抗 Dsg 1 抗体はポリクローナルな抗体であるため詳細な水疱形成機序の検討は困難であった。落葉状天疱瘡患者から抗 Dsg 1 モノクローナル抗体 (monoclonal antibody : mAb) が複数単離され、抗 Dsg 1 抗体は病原性抗体と非病原性抗体から構成されていることが解明された。今回、mAb を注射した後のヒト皮膚器管培養を用いて水疱形成機序を Dsg 1 の分布、デスモソームの構造変化、病原活性の観点から検討した。水疱形成には病原性 mAb が必要であった。病原性と非病原性 mAb の混合によるポリクローナル抗体は、水疱形成に加えて、表皮基底層～有棘層において Dsg 1 の凝集 (clustering) を誘導し、mAb 単独投与よりもデスモソーム構造を変化させ、細胞間接着力も減弱した。非病原性抗体は病原性抗体を含むポリクローナル抗体の状況下で落葉状天疱瘡の病原性に影響を与えていると考えられた。

Keywords : pemphigus foliaceus, desmoglein 1, clustering

### 7. 川崎病血管炎モデルにおける抗 TNF- $\alpha$ 製剤の血管炎抑制機序に関する病理組織学的検討

横内 幸, 大原関利章 (大橋病院病理学)

村石佳重 (大橋病院病理部)

これまで抗 tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) 製剤の 1 種であるエタネルセプト (etanercept : ETA) が川崎病類似マウス動脈炎に対して強力な抑制効果を示すことを報告してきた。今回は ETA の投与時期の差異による血管炎抑制効果について検討した。

C57BL/6N, 雄性の腹腔内に常法に従い起炎物質を連続接種。接種終了後 4 週で屠殺し、血管炎発生率、病変範囲、炎症の程度を評価した。薬剤投与時期の差異により、早期投与群、中期投与群、後期投与群を設定した。また、従来の投与法を治療対照群、ETA 非投与を無治療群とした。その結果、治療対照群、早期投与群で有意な血管炎発生率の低下が見られた。病変範囲と炎症の程度については有意差を得られなかったが、すべての治療群で縮小・低下傾向が見られた。

以上のことから、ETA の早期投与が血管炎を強力に抑制することが明らかとなった。TNF- $\alpha$  は、血管炎成立過程の早い時期に密接に関連している可能性がある。

Keywords : Kawasaki disease, *Candida albicans*, TNF $\alpha$

## 8. 褐色細胞腫におけるケモカイン受容体 CXCR4 の機能解析

内海孝信, 神谷直人, 矢野 仁,  
遠藤 匠 (佐倉泌尿器科)  
川名秀俊 (佐倉糖尿病・代謝・内分泌科)

褐色細胞腫は初回手術時の病理診断で良悪性を判別するのは極めて困難な腫瘍であり, 転移病変が出現して初めて悪性と診断される. 現在までに悪性褐色細胞腫に対する有効な治療法は確立されておらず, 新規治療法の開発が求められている. 本研究では, 褐色細胞腫における C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) の機能解析を行い, 治療標的分子としての可能性を検討した. 浸潤傾向のある褐色細胞腫症例において CXCR4 の発現が上昇していることを確認した. また, 褐色細胞腫細胞株 PC-12 において CXCR4 の発現を確認し機能解析を行った. リガンドの CXC chemokine ligand 12 (CXCL12) 作用時に PC-12 の遊走能が有意に上昇し, アンタゴニストの AMD3100 で遊走能は抑制された. CXCL12 は増殖能には影響を及ぼさなかった. 褐色細胞腫において CXCR4/CXCL12 axis は遊走能上昇に関与し転移形成の一因と考えられ, 新規の治療標的分子の可能性があると推察された.

Keywords: C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4), PC-12, pheochromocytoma

## 9. iPS 細胞由来血管内皮細胞の機能に関する研究

楠 夏子 (大森膠原病科)  
高松 諒 (大森整形外科)

iPS 細胞由来血管内皮細胞 (iPS endothelial cell: iPSEC) のプロスタノイド産生機能について検討したところ, 対照であるヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells: HUVEC) において認められたプロスタサイクリン (prostacyclin: PGI<sub>2</sub>) 合成酵素の mRNA 発現が iPSEC では認められず, cyclooxygenase (COX)-2 および microsomal prostaglandin (PG) E synthase (mPGES)-1 の, 炎症性サイトカインによる mRNA 発現誘導も弱かった. さらに, 培養液中に添加したアラキドン酸から PGI<sub>2</sub> または PGE<sub>2</sub> への変換も減弱していた. 以上のことから, プロスタノイド産生能に関して iPSEC は, primary culture である HUVEC とは異なる生理活性を有しており, 研究利用に当たっては注意を要すると考えられる.

Keywords: iPS endothelial cell (iPSEC), human umbilical vein endothelial cells (HUVEC), prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)

## 10. 関節リウマチ患者に対する低用量メトトレキサート間欠療法における細胞内薬物動態と関連代謝酵素の遺伝子多型の検討

山本竜大, 藤尾夏樹 (大森膠原病科)

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) 患者において, メトトレキサート (methotrexate: MTX) 治療の有効性および副作用に MTX 代謝関連分子の遺伝子多型の影響を明らかにすることを目的とした. MTX 内服を 3 カ月以上継続した当科を受診した RA 患者 335 名 (58.3 ± 9.8 歳, M ± SD) を対象とし, 赤血球内 MTX 濃度は蛍光偏光免疫測定法で測定した. 遺伝子多型は, 患者のゲノム DNA を抽出し, TaqMan 法にて gamma-glutamyl hydrolase (GGH) の遺伝子多型を調べた. その結果, 用量依存性副作用例では, 内服量補正した赤血球内濃度は副作用出現なく継続し得た例に比べて有意に高値であった. また, 内服量補正した赤血球内濃度は各単一の遺伝子変異では認めなかったが, GGH (-401C>T, -354G>T, 16T>C) の少なくとも 1 つの遺伝子変異を有する群では, 野生型の群と比較して有意な上昇を認めた. 以上のことから, MTX の用量依存性副作用発現例は, 内服量で補正した赤血球内 MTX 濃度が高く, GGH の遺伝子多型は赤血球内 MTX 濃度を規定する因子であることが示唆された.

Keywords: rheumatoid arthritis (RA), methotrexate (MTX), polymorphism

## 11. 関節リウマチにおける可溶性 RANKL の役割に関する研究

鹿野孝太郎, 金子開知 (大森膠原病科)

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は二次性骨粗鬆症をきたす代表的疾患であり, その骨代謝機序には破骨細胞が関与している. 破骨細胞の分化・成熟は receptor activator for nuclear factor κB ligand (RANKL) と, そのデコイ受容体の osteoprotegerin (OPG) が関連している. 本研究では RA 患者 360 名の血清可溶性 RANKL, OPG および骨代謝マーカーを測定し, 臨床情報と合わせて検討を行った. RA 患者では血清可溶性 RANKL, OPG ともに健常者よりも高値であった. また, 血清可溶性 RANKL は身体障害度の進行と相関を認める一方, 血清 OPG は軟骨破壊の指標との相関を認めた. 病勢がある程度進行し, 疾患活動性の落ち着いてきた RA 患者でも, すなわち burnout した状態であっても, 骨粗鬆症の進行に注意する必要があることが示唆された.

Keywords: rheumatoid arthritis (RA), soluble receptor activator for nuclear factor κB ligand (sRANKL), osteoprotegerin (OPG)

12. 腹側被蓋野ドーパミン系を制御する視索前野ニューロンの機能解剖学的解析

恒岡洋右, 高瀬堅吉 (微細形態学)

情動における最も重要な神経領域と考えられている腹側被蓋野に分布するドーパミンニューロンは視索前野ニューロンによる活性制御を受けることが分かっている。視索前野ニューロンは腹側被蓋野の活性を制御することで、性行動や養育行動といった複数の異なる行動の動機付けを行うことから、視索前野には同所的に異なる種類のニューロンが分布していることが考えられる。本研究では詳細な組織学的解析に行動神経学的手法を組み合わせることで視索前野ニューロンの機能解剖学的解析を行った。平成25年度は、*in situ* hybridization法と神経活性化マーカー c-Fos の免疫染色を用いた解析により、視索前野内の亜核と行動との関連について検討した。その結果、内側視索前野で特異的な発現パターンを見せる遺伝子を複数同定すると共に、性行動時に活性化する新規な性的二型核を見いだした。

Keywords: ventral tegmental area, medial preoptic area

XII. 平成24年度プロジェクト研究報告3

13. 下丘から内側膝状体へ投射する parvalbumin 陽性神経細胞の免疫組織化学的研究

高柳雅朗, Reeshan uL Quraish (生体構造学)

内側膝状体は、下丘から興奮性と抑制性の入力をうけ、聴皮質と視床網様核へ興奮性投射をし、聴皮質から興奮性入力、視床網様核から抑制性入力をうける。本研究は、モルモット内側膝状体に豊富な parvalbumin (PV) 陽性神経線維の投射由来を明らかにし、回路内の役割を定めることを目的とした。内側膝状体への投射細胞を逆行性軸索トレーサーで標識し、免疫組織化学的手法により、PV 免疫陽性細胞を Cy2 で、gamma-aminobutyric acid (GABA) 免疫陽性細胞を Cy3 で標識した。標識された下丘-内側膝状体投射細胞の多くは PV 陰性かつ GABA 陰性を示した。下丘-内側膝状体投射は主に PV 陰性の興奮性であることが示唆された。標識された視床網様核-内側膝状体投射細胞の多くは PV 陽性で、GABA 陽性と陰性の両方が観察された。視床網様核-内側膝状体投射の多くは PV 陽性で、興奮性と抑制性の両方の存在が示唆された。内側膝状体の PV 陽性神経線維は主に視床網様核に由来すると考えられる。

Keywords: medial geniculate complex, parvalbumin (PV), gamma-aminobutyric acid (GABA)

14. マウスの子宮NK細胞は妊娠6日目に著明に減少する

高島明子 (佐倉産婦人科)  
石川文雄 (免疫学)

妊娠に伴い子宮の natural killer (NK) 細胞数が飛躍的に増加し、妊娠の成立に重要な役割を果たしている。本研究では非妊娠時に存在する子宮NK細胞が妊娠後の増加に関与するか、BALB/c 妊娠マウスを用いて検討した。

非妊娠、妊娠4, 6, 9, 12日目のマウスの子宮から細胞を採取し、各特異抗体を用いて細胞表面分子の解析、サイトカイン産生細胞等について解析した。その結果、妊娠6日目に CD45+CD11b-細胞と CD45+Gr-1-細胞が著しく減少した。減少する細胞は CD49b+NK細胞であった。妊娠12日目には子宮NK細胞の比率は回復し、CD49b+/CD11b, CD27, CD127, B220+細胞が非妊娠時に比べて増加していた。CD49b+内の interferon  $\gamma$  (INF $\gamma$ ) は非妊娠時に比較して妊娠12日目に有意増加していた。

妊娠6日目には子宮NK細胞が著明に減少する。妊娠後に子宮に増加するNK細胞は成熟した細胞であり、INF- $\gamma$ 産生を介して胎盤形成に関与していると考えられる。

Keywords: uterine natural killer cell (uNK cell), interferon  $\gamma$  (INF $\gamma$ )

XIII. 研修医発表 (大森病院初期研修医) 3

15. スポーツ外傷後に意識障害が遷延した脳震盪の1例

岩崎義弘  
近藤康介 (大森脳神経外科)

生来健康の17歳男性。ラグビーの試合中に頭部を打撲し、15分間の意識消失があった。救急搬送され、病院到着時には疎通は可能で、神経学的所見に異常はなかった。Computed tomography (CT) を施行したところ、明らかな出血・骨折はなく、逆行性健忘のみを認めた。臨床所見、検査結果より脳震盪と診断し、絶対安静にて保存的治療とした。徐々に健忘は改善したが、見当識障害は残存した。今後のスポーツ復帰への過程について、文献を加えて考察する。

16. 大動脈奇形 (右側大動脈弓) を伴う大動脈解離の1例

内野 敬  
鈴木健也 (大森循環器内科)

69歳男性。突然の胸背部痛を主訴に来院。血液検査にて炎症反応上昇、線溶系亢進、胸部X線検査で縦隔陰影の拡大を認めたため、胸部造影 computed tomography (CT)

検査を施行した結果、大動脈弓部に entry を持つ大動脈解離を認めた。その際に右側大動脈弓、Kommerell 憩室を指摘された。Kommerell 憩室は解剖学的に脆弱で大動脈解離のリスクとなる。しかし、まれな疾患である上に無症状で経過することも多く、その手術適応については一定の見解が得られていない。今回経験した症例で大動脈解離は Stanford B 型であり、保存的加療を開始した。入院後の胸腹部

CT 検査で解離腔の増大を認めず退院とした。まれな疾患である Kommerell 憩室合併を呈する右側大動脈弓症例で同部位を含む大動脈領域に解離を認めた症例を経験したので報告する。

Keywords : aortic dissection, Kommerell diverticulum, right aortic arch