

第 39 回
杏林医学会総会
プログラム

会期：平成 22 年 11 月 20 日（土）12 時 00 分～
会場：杏林大学医学部 学生講義棟第一講堂～第四講堂

第 39 回杏林医学会総会・事務総会

開催日：平成 22 年 11 月 20 日（土曜日）

会場：杏林大学医学部学生講義棟・第一講堂（A 会場）

12:00 - 12:50

時間	式次第	
12:00	開会の辞	大瀧純一 会長
	平成 21 年活動報告	神谷 茂 総務幹事
	平成 21 年度決算報告	事務局
	平成 21 年度監査報告	角田 透 監査幹事
	平成 22 年度中間報告・ 平成 23 年度活動予定	神谷 茂 総務幹事 蒲生 忍 編集幹事
	平成 23 年度予算案	事務局
	新年度役員承認	大瀧純一 会長
	第 19 回杏林医学会賞授与式	大瀧純一 会長
	第 19 回杏林医学会賞記念講演	灰塚嘉典
	閉会の辞	後藤 元 副会長

舌下神経核におけるコリン作動性大型終末“C-terminal”の 起始細胞の同定

杏林大学 医学部 解剖学教室

灰塚 嘉典

骨格筋支配の運動ニューロンには、その細胞体や樹状突起近位部に C-terminal とよばれるコリン作動性大型終末が接している。われわれのグループは既に脊髓前角に分布する C-terminal の起始細胞が脊髓 VII 層に存在することを明らかにした。本研究では、舌下神経核に分布する C-terminal の起始細胞を同定するため、まず舌下神経核に Fluoro-Gold を注入して逆行性標識を行い、小胞性アセチルコリントランスポーター (VAcHT) に対する免疫組織化学染色との組合せにより、舌下神経核に投射するコリン作動性ニューロンが局在する領域を明らかにした。次に、その各領域に Biotinylated dextran amine を注入して順行性標識を行い、VAcHT に対する免疫組織化学染色との組合せにより、それらの領域がコリン作動性大型終末を舌下神経核に送っているかどうか検証した。その結果、中間網様核及び延髄網様核腹側部のコリン作動性ニューロンが舌下神経核に C-terminal を送っていることを確認した。

平成 22 年度杏林医学会 市民公開シンポジウム

食を考える：快適な人生を送るために

平成 22 年 11 月 20 日（土曜日） 13 時～ 15 時
杏林大学 医学部 学生講義棟 第一講堂

プログラム

座長： 吉野秀朗

13:00-13:30	<p><キーノートレクチャー> 高齢者の生活支援・医療連携・生きがいつくり実現のための新たなサービス～経済産業省地域見守り実証事業，農林水産省「食」に関する将来ビジョンを踏まえて～</p>	<p>信川 益明 慶應義塾大学医学部教授 (東京電力先端医療科学・環境予防医学寄付講座)</p>
13:30-13:50	<p>経済産業省地域見守り実証事業におけるレシピの開発 (レシピ開発の現場から)</p>	<p>志賀 元清 服部学園経営戦略室 統括副室長</p>
13:50-14:10	<p>食事が美味しくないんです。食べるのがつらくて・・・ (口腔外科の立場から)</p>	<p>金子 明寛 東海大学医学部教授 口腔外科</p>
14:10-14:20	<p>動脈硬化と食生活 (循環器診療の立場から)</p>	<p>吉野 秀朗 杏林大学医学部教授 循環器内科</p>
14:20-14:40	<p>病院における食の重要性 (病院栄養部の立場から)</p>	<p>塚田 芳枝 杏林大学医学部附属病院 栄養部科長補佐</p>
14:40-14:55	総合討論	

一般口演

(会場・座長・筆頭演者・口演時間)

B会場 (第二講堂)			C会場 (第三講堂)			D会場 (第四講堂)				
時間	座長	筆頭演者	時間	座長	筆頭演者	時間	座長	筆頭演者		
15:00-15:10	岸野智則	1 松田和樹	保健学部 共同研究・個人研究奨励賞 報告	山田 明	1 河越千尋	15:00-15:10	萬 知子	1 森谷理恵		
15:10-15:20		2 上住冬美				15:10-15:20		2 今村健太郎		
15:20-15:30		3 神山麻由子				15:20-15:30		3 土屋博司		
15:30-15:40		4 日向浩幸				15:30-15:40		4 渡辺邦太郎		
15:40-15:50		5 浅原千歩				15:40-15:50		5 水谷顕人		
15:50-16:00						16:00-16:10			6 畑中 良	
16:00-16:10	秋元義弘	6 小笠原準悦				16:05-16:15			16:10-16:20	7 吉田裕毅
16:10-16:20		7 岩見文博				16:15-16:25	2 中村 雄	16:20-16:30	丸山啓介	8 福田 信
16:20-16:30		8 高見 茂				16:25-16:35	3 村上華奈子	16:30-16:40	9 清水淑恵	
16:30-16:40		9 堀江沙和				16:35-16:45	4 肥留川一郎	16:40-16:50	10 小松原弘一郎	
16:40-16:50		10 栗田昌和				16:45-16:55	5 田中良太	16:50-17:00	11 松隈卓徳	
16:50-17:00		11 早川 順	16:55-17:05							

平成 22 年度 医学部

共同研究プロジェクト・研究奨励賞 中間報告

座長：神谷 茂 教授

A会場 (第一講堂)

時間		
15:00-15:05		始めに
15:05-15:20	1	秋元義弘
15:20-15:35	2	天野カオリ
15:35-15:50	3	木村 徹
15:50-16:05	4	三嶋竜弥
16:05-16:20	5	渡邊交世
16:20-16:35	6	川上速人
16:35-16:50	7	赤川公朗
16:50-17:05	8	吉野秀朗

平成 21 年度 保健学部

共同研究・個人研究奨励賞 報告

座長：川村治子 教授

C会場 (第三講堂)

時間		
15:00-15:05		始めに
15:05-15:20	1	石井和夫
15:20-15:35	2	相磯聡子
15:35-15:50	3	長谷川瑠美
15:50-16:05	4	平岡 厚

1コマ：15分

幹事教室：整形外科学教室

当番教室：法医学教室，形成外科学教室，リハビリテーション医学教室，心臓血管外科学教室，保健学部 解剖学・細胞生物学研究室

B会場 (第二講堂)

B 1 ~ 5 (15:00 ~ 15:50)

座長 岸野智則 講師

B-1 (15:00 ~ 15:10)

音・急速吸気・視覚刺激による交感神経皮膚反応 (SSR) と認知機能の基礎的検討

保健学部 臨床生理学・医用応用工学

- 松田和樹, 宍戸悠佳, 三谷博子, 戸畑裕志

【はじめに】交感神経皮膚反応 (SSR) は音, 急速吸気, 電気などの体性感覚刺激により手掌や足底に生じる緩徐な電位変化である。SSR は自律神経機能検査法として臨床応用が行われはじめています。SSR の立上り潜時は刺激の種類により変化し, この潜時差は SSR の誘発経路の違いにより変化すると考えられる。そこで本研究ではこれまであまり行われていない顔画像を用いた視覚刺激による SSR について検討し, 各種刺激の潜時差を用いた認知機能への応用が可能であるかの基礎的検討を行った。【方法】年齢 22.5±1.9 歳の健康成人被験者 7 名を用いて, 音・急速吸気・視覚刺激による SSR を記録した。音刺激はマイクロフォンにより集音, 急速吸気刺激は胸・腹部に装着したストレンゲージにより胸郭運動を記録, 視覚刺激はフォトランジスタを用いて標的画像の刺激点を記録した。SSR の振幅評価には時定数 4.0 秒, 潜時の評価には時定数 0.03 秒を用いて記録した。視覚刺激として (1) 赤, 黒, 青の単色画像, (2) 単色画像の中に顔画像を 1 枚, (3) 単色画像の中に顔画像を 2 枚, (4) 単色画像の中に顔画像を 3 枚挿入しそれぞれの標的画像を数える課題を与えた。データは多用途生体情報解析プログラム (BIMUTAS II) で処理後 Acqknowledge を用いてデータ処理を行った。

【結果・考察】SSR の立上り潜時は急速吸気刺激 < 音刺激 < 視覚刺激の順で長くなった。また視覚刺激に関しては単色画像 < 顔画像 1 枚 < 顔画像 2 枚 < 顔画像 3 枚の順で SSR 立上り潜時の延長傾向が観察された。この結果より, 赤・青・黒の単色画像より顔などのように画像が複雑になるにしたがい SSR の立上り潜時が延長することが示唆された。これらの SSR 潜時の差は脳での認知に関わる複雑な経路によることが推定されることから, SSR 潜時差を用いた認知機能検査への応用が期待される。

B-2 (15:10 ~ 15:20)

居眠り検知パラメータの生理学的検討
一耳掛け部位より導出される筋電図成分の検討一

保健学部 臨床生理学・医用応用工学

- 上住冬美, 高澤俊彦, 横山直樹, 三谷博子, 戸畑裕志

【はじめに】夜間業務を行わなければならない職業などでは, 居眠り等の原因による交通事故や労働災害の危険性が大きな社会問題となる。そこで, 不眠などによる居眠りや覚醒レベル低下の生理学的パラメータを検出することにより, 早期に危険性を検知・警告するシステムを構築することが期待される。居眠りが原因の事故や災害を早期に防止することができれば社会生活の安全を確保するうえに有意義であると考えられる。本研究では眼鏡型検知システムによる耳掛け部位での覚醒レベル検知のために脳波・筋電図・眼球運動速度の検出を行ってきた。今回, 筋電図パラメータについて耳掛け部位から導出される筋電図成分の由来について検討したので報告する。

【方法】書面で同意を得た 22.0±1.0 歳の健康成人被験者 10 名を用い, 左右に移動する輝点を追跡し, そのつどボタン押しを行う課題を与えた。被験者には眼鏡を想定した左右の耳掛け部位に Ag-AgCl 電極をそれぞれ 1ヶ所装着し, 導出された電位成分を脳波, 眼球運動速度, 筋電図成分に分離した。脳波成分は FFT 解析処理を行い α , β , θ 波のパワー値の比 (α/β_2 , θ/β_2), 筋電図成分も同様にパワー値による評価を行った。眼球運動速度は左右に移動する輝点追跡による速度振幅変化により評価を行った。また脳波成分の確認のために後頭部 O_1 , 筋電図成分の由来を検討するために眼輪筋, 皺眉筋, 後耳介筋, 胸鎖乳突筋, 僧帽筋, 咬筋, 頤筋より筋電図の導出を行った。

【結果・考察】各成分の閾値は脳波 $\alpha/\beta_2 = 1.7$, $\theta/\beta_2 = 2.0$, 眼球運動速度 0.7, 筋電図 0.55 を用いることにより約 70% の覚醒レベル低下を検知することが可能であった。また眼鏡の耳掛け部位より導出された筋電図成分として後耳介筋及び胸鎖乳突筋由来の筋電図成分であることが推定された。

B-3 (15:20 ~ 15:30)

消防職員の職業性ストレスに関する研究

保健学部 大学院 保健学研究科 救急救命分野

¹医学部 衛生学公衆衛生学

²保健学部 救急救命学

- 神山麻由子, 岡本博照¹, 菊川忠臣, 和田貴子²

【背景・目的】消防職員のストレスとして災害・大事故等由来の惨事ストレスが広く知られているが, 近年, 救急出場等の増加に伴う日常業務由来のストレス (職業性

ストレス)も無視できず、消防職員の心身の健康に悪影響を及ぼすことも知られつつある。

今回、関東のS市消防局職員の職業性ストレスを把握することを目的とした。

【方法】平成22年2月15日から同年2月28日の間、S市消防局職員1251名に対して自己記入式質問票を配布して調査研究を実施した。使用した質問票のひとつに「職業性ストレス簡易調査票(東京医科大学公衆衛生学教室撰)」があり、その資料を用いて消防隊員・救急隊員・救助隊員の間で比較検討を行った。統計処理にはSPSSversion15.0を用いた。

【結果】回収率は93.8%(1173名)、そのうち女性隊員27名を除いた、消防隊員534名、救急隊員240名、救助隊員176名、計950名を分析対象者とした。仕事のストレス要因9尺度の解析で、職種間での有意差を認めなかったのは「職場環境によるストレス」のみであった。消防隊員の得点が有意に高かったのは「心理的な仕事の負担(質)」と「働きがい」であった(ともに $p < 0.01$)。救急隊員の得点が有意に高かったのは「技能の活用度」であった($p < 0.01$)。救助隊員の得点が有意に高かったのは「心理的な仕事の負担(量)」で、逆に有意に低かったのは「自覚的な身体的負担度」と「自覚的な仕事の適性度」であった($p < 0.01$)。

【考察】今回の調査研究では、救急隊員と救助隊員に比べ消防隊員の心理的な仕事の負担(質)は少なめであったが、働きがいは低いというストレス要因があった。救急隊員は技能が活かされている点でストレスが低いと推測される。救助隊員は身体的負担度が高いストレスがある反面、仕事の適性度が高くストレスが軽減されていると推測され、消防職員の中でも、職種により職業性ストレスが異なっていることが判明した。

今後は、職業性ストレス簡易調査票の他の項目についても解析を進める予定である。

B-4 (15:30 ~ 15:40)

医療サービスの質を向上させる戦略的マネジメントシステム

中央大学 大学院

日向浩幸

患者は、診療に際し、快適に、安心して、安全に、早くて、痛みのない最高のサービスを求めている。それは、自らが実際に受ける診療については、従来からのお任せ診療ではなく、自らの意志で選択する形態へと変わってきている。それは、医学的側面のみでの質の評価ではなく、最適に標準化された安心安全な診療行為へと患者の医療に対する質の評価基準や視点が大きく変容している。年々患者から求められる診療行為の水準は高くなる一方である。その医療の中身は、製造業における製品製造工程における品質管理と同義語になってきている。患者の受診から、問診、診療、会計、退出までの過程で、どこかに一つでも欠陥があればクレームがあり、場合によっては、

医療訴訟にも発展しかねないのが現在の医療の状況である。病院においては、どの過程でも患者への説明が必要であり、注意を要する。医療従事者のすべての職種にわたり、連絡、報告、相談の徹底、確認等がますます重要になっている。そこで、医療サービスの質を評価する評価指標の単位として、Diagnosis Procedure Combination : DPCを活用する。DPCにより、医療の標準化と、病院経営と医療の質の改善を可能にする。また、DPCにより医療情報を整理することで、個別の現象を平均像に置き換え、患者ニーズの変化を容易に把握できるメリットもある。さらに、DPCによる戦略的病院経営には、収入管理、支出管理、品質管理の視点がある。収入管理の視点では、収入の確保のためにも診療情報の集約と管理による適切なコーディングが必要となる。支出の管理に関しては、包括払いのなかで支出に関する自由度が増し、診療行為に基づいたコスト管理により経営の効率化を図ることができる。品質管理に関しては、DPC包括評価により、支出を抑えていくことが可能になるので、他方では、過少診療を防ぐための対応も必要になる。

そのため、Evidence-Based Medicine : EBMに基づいた最適なClinical Path : パスをDPCと併用し改善する。診断群ごとにパスを作成し、パスの評価をバランスト・スコアカードBalanced Scorecard : BSCでマネジメントするのである。

BSCのフレームワークには、PDCAサイクルの確認や診療業務マニュアル、ドキュメント、レビューといったISO9001に共通する要素がありBSCと融合できる。

それぞれのマネジメントツールを統合し、医療サービスの質を向上させる戦略実行段階で、戦略マップへと変換し、戦略マネジメント・システムであるBSCで操縦する。このクローズド・ループ・マネジメント・システムを構築すれば、戦略と業務の両方を同時に管理することを可能にし、バランスさせることができる。

B-5 (15:40 ~ 15:50)

ヘリウムガスを用いて自殺を遂げた一部検例

医学部 法医学

○ 浅原千歩, 高篠 智, 吉田昌記,
須藤孝子, 松村桜子, 高木徹也,
佐藤喜宣

30代男性が自宅ベランダにおいて、頭部にビニール袋を被った状態で死亡しているのを、同じアパートに住む他の住民が発見した。死亡者の傍らにはヘリウムガスボンベがあり、ボンベからチューブがビニール袋内に引き込まれ、さらに伸縮性包帯を頸部で巻いて固定された状態であった。また、ボンベの中身は空になっており、ボンベのバルブは開いたままであった。室内の机の上には遺書が残されており、現場の状況などから警察は自殺と判断したが、死因が特定できないため当法医学教室で法医学解剖を施行した。解剖時には、遺体の死後変化進行

が高度であったため、肉眼的・病理組織学的検査のみからは死因を特定することはできなかった。しかし、ヘリウムガスをビニール内に充満させ、乏酸素環境を形成して窒息したものとして矛盾せず、他に死因となる所見を認めなかった。よって死因をヘリウムガス充満に基づく乏酸素性窒息(推定)と判断した。これまでにヘリウムガスによって乏酸素性窒息を生じた事例は数件報告されている。しかしヘリウムは体内に吸収、蓄積されない物質であり、解剖によって体内からヘリウムガス吸引を裏付けるデータ等の採取は不可能であるとされている。これまで当教室では様々なガス吸引による自殺の剖検を経験しているが、今回ヘリウムガスを用いた自殺の剖検は初めてである。しかし、ヘリウムガス吸引による自殺の手法についてはインターネットに掲載されていることも確認された。ヘリウムガス自体は毒性が低く、他人を巻き込む恐れが低いという特性や、入手が比較的容易にかつ安価に入手できることから、今後自殺方法の一つとして普及する可能性も想像される。ヘリウムガスの販売や使用の際には、注意喚起など何らかの対策を講じる必要があるものと考えられた。

B-6 ~ 11 (16:00 ~ 17:00)

座長 秋元義弘 准教授

B-6 (16:00 ~ 16:10)

新規低分子化ポリフェノール (Oligonol) による脂肪分解反応の調節メカニズム

医学部 衛生学公衆衛生学
¹東名裾野病院

- 小笠原準悦, 櫻井拓也, 木崎節子,
木本紀代子¹, 大野秀樹

Oligonol [(株)アミノアップ化学, 札幌市] は, 単量体から五量体のカテキン類やプロシアニジン類を含む低分子化ポリフェノール混合体である。高脂肪食摂取マウスへの Oligonol の経口投与は, 非投与群と比べて脂肪組織量の増加を有意に低下させる。そこで, 脂肪細胞の脂肪分解反応に及ぼす Oligonol の効果と調節メカニズムを検討した。

Oligonol の添加により, 培養液中に放出されるグリセロール量(脂肪分解反応の指標)は時間依存的に増加した。しかし, カテコールアミン依存的な脂肪分解経路に有意な変化は生じなかった。そこで, アディポカイン(TNF- α や IL-6) 依存的な脂肪分解経路の調節因子である ERK1/2 のリン酸化を検討したところ, Oligonol の添加により ERK1/2 のリン酸化の増加と時間依存的なグリセロール放出量の増加が観察された。この変化は, ERK1/2 の阻害剤処理により有意に抑制された。

脂肪細胞は TNF- α や IL-6 を分泌し, オートクライ

ン, パラクライン作用を有する。このため, Oligonol は TNF- α や IL-6 の分泌を促し ERK1/2 を活性化することが推測された。そこで, 培養液中に放出される TNF- α と IL-6 を定量したが, 前者には Oligonol の添加による変化は認められず, 後者はむしろ非添加群に比べて有意に低下した。さらに, TNF- α と IL-6 による ERK1/2 の活性化は, それぞれ Gai, PPAR- γ タンパク質発現の低下と, ペリリピンタンパク質 (PLIN) の発現低下を引き起こすが, Oligonol は Gai, PPAR- γ タンパク質発現の変化を認めなかったにもかかわらず, PLIN 発現の有意な低下を引き起こした。同様に, 全長 PLIN タンパク質を含む pEGFP-N1 ベクターを 293T 細胞株へ遺伝子導入し PLIN 発現を観察したところ, Oligonol は添加後数時間とハイサイクルで PLIN 発現を低下させることが観察された。加えて, Oligonol は ERK1/2 の上流に位置する Raf-1 や MEK1/2 分子のリン酸化を生じ, これは IL-6 受容体抗体を用いた IL-6 シグナルの阻害状態においても観察された。こうして, Oligonol は TNF- α や IL-6 経路を介さず, 独自に ERK1/2 を活性化することにより PLIN の発現低下を誘導し, 脂肪分解反応の亢進を導くことが示唆された。

Oligonol が含有するカテキン類やプロシアニジン類は著しい脂肪分解能を有することが報告されている。両者の複合体である Oligonol の摂取は, 機能性食品として生活習慣病の予防や改善に有用であり, QOL の向上に貢献すると思われる。

B-7 (16:10 ~ 16:20)

幼児における音響的骨評価値の経年的変化と成長との関連について

保健学部 公衆衛生学
¹保健学部 精神保健学・社会福祉学
²保健学部 地域看護学
³保健学部 母子保健学
⁴保健学部 健康教育学

- 岩見文博, 照屋浩司, 片桐朝美¹,
太田ひろみ², 石野晶子³, 大嶺智子⁴,
加藤英世³

【背景および目的】 幼児を対象として音響的骨評価値(OSI)の測定を行い, 体格および生活習慣との関連について検討した我々の先行研究において, 幼児期においても, 成長に関連すると考えられる骨の脆弱性が示唆されたことから, 本研究では幼児における身長, 体重, 足のサイズの実際の経年的な変化と, OSI でみた骨の成長との関連についての検討を行った。

【対象および方法】 A市B幼稚園において連続2年間の身長, 体重, 足のサイズ, OSIの計測が行われ, 成長の経過を追うことのできた園児計115名(男児68名, 女児47名)を対象とした。あらかじめ保護者に対して調査趣旨及び協力は任意であることを明記した依頼状を配布し調査に同意を得るとともに, 幼児の日常生活習慣に対する質問紙調査を実施した。OSIの測定には超音波骨評価

装置 AOS-100NW (ALOKA 製) を用いた。本研究は、杏林大学保健学部倫理審査委員会の承認を受け実施した。

【結果および考察】観察初年度の OSI (3 段階), 身長・体重・足のサイズの経年的変化 (各項目についてそれぞれ 3 段階) を要因として, 観察 2 年目の OSI との関連をみた多要因の分散分析において, 男児においては足のサイズの経年的変化の影響が有意であり, 女児においては体重および足のサイズの経年的変化の影響が有意であった。

OSI の増加は, 男児では足のサイズの経年的変化が中間値であった群において最も大きく, 女児では足のサイズの経年的変化が高値の群において最も大きい傾向であった。

ある程度以上の成長がみられる場合には, 成長に伴う骨の脆弱性が観察された可能性が示唆された。今後も引き続き経年的な検討を行っていきたい。

【研究協力者】桶田南海, 高橋明季, 小田美土里, 田辺郁恵, 佐野裕美 (敬称略) ほか, 調査研究を補助していただいた多くの方々に感謝いたします。

B-8 (16:20 ~ 16:30)

マイクロマニピュレータ機能を備えた走査電子顕微鏡の嗅覚研究への適用

保健学部 解剖学・細胞生物学

¹大学院 保健学研究科

○高見 茂, 堀江沙和¹, 長谷川瑠美

嗅覚器のひとつである鋤鼻器は, 齧歯類では鼻中隔の底部の両側に存在し, フェロモンを受容する鋤鼻受容細胞 (vomeronasal receptor cell, VRC) を含む感覚上皮 (VNSE) が管腔を隔てて非感覚上皮と向かい合って存在する。VRC は VNSE に局在する双極性ニューロンであり, その樹状突起の先端は VNSE 表面で終端 (dendritic ending, DE) を形成し, そこからフェロモン受容体の分布する微絨毛が生える。電気生理学的実験により, VRC は通常の匂いを受容する嗅細胞よりも極めて鋭敏である (非常に低い濃度の刺激でも脱分極する) ことが報告されている。しかしながら, VRC が極めて鋭敏な細胞であることの細胞構造上の根拠は明らかになっておらず, その解明を最終目的として我々は, VRC-DE の大きさや生えている微絨毛の数についての基礎データを得るべく, 走査電子顕微鏡 (SEM) による観察を始めた。

成獣ラット (Sprague-Dawley 系) の VNSE を一次固定後, SEM 試料を作製し, 今回は低真空 SEM (Quanta250W, FEI 社) 試料室内でマイクロマニピュレータを操作することにより, VRC-DE から生える微絨毛を観察しながら刈り取り, VRC-DE 周辺の構造を明らかにすることに成功したので報告する。使用したマニピュレータ (MM32-EM, Kleindek 社) はタングステン製のプローブ針を X-Y 方向に振動させることができ, それを微絨毛に覆われた VNSE 表面近くにセットした。そしてプ

ローブ針を振動させながら VNSE 表面に近づけることにより微絨毛が刈り取られ, VRC-DE とそこから生える微絨毛が露出できた。この SEM 観察下でのいわば microsurgery は, 多くの生物試料に適用できると我々は考えている。

なお, 本研究は, 株式会社アド・サイエンスの神田憲一氏, 日本エフイー・アイ株式会社の中村美樹氏との共同研究である。

B-9 (16:30 ~ 16:40)

嗅粘膜における性ステロイド代謝酵素の免疫局在

大学院 保健学研究科

¹保健学部 臨床検査・臨床化学

○堀江沙和, 八巻明子¹, 高見 茂

嗅覚系が性ステロイドの影響を受けていることは以前から知られているが, その細胞生物学的基盤については不明な点が多い。そこで我々は, 嗅覚系における性ステロイドの生理作用を解明することを最終目的として, 齧歯類のラットを研究対象として, ステロイド代謝酵素のうち, コレステロールからプレグネノロンへの変換を触媒するステロイド側鎖切断酵素 (P450scc), 不活性型のアンドロステンジオンから活性型であるテストステロンへの変換, さらに不活性型のエストロンから活性型であるエストラジオール-17 β (E2) への変換を触媒する 17 β -水酸基脱水素酵素タイプ 1 (17 β -HSD-1), テストステロンからアンドロステンジオン, エストロジェンからエストロジェンへの変換を触媒する 17 β -HSD-2, さらにテストステロンから E2 へ芳香化する酵素 (aromatase) の遺伝子発現を嗅粘膜で調べた。その結果, 上記の酵素全ての mRNA が発現していた。次にこれらの酵素に対する特異的抗体を用いて組織内局在を調べた。嗅覚系の受容器である嗅上皮には, 嗅細胞の他, 支持細胞, 基底細胞が, 粘膜固有層には嗅細胞の軸索束やボウマン腺の分泌部が存在する。免疫組織化学法の結果, aromatase を除いて全ての抗体に対する陽性反応が嗅上皮支持細胞およびボウマン腺分泌部に検出された。また, 電子顕微鏡レベルでの解析により, 17 β -HSD-1 の免疫反応性が支持細胞の良く発達した滑面小胞体に, P450scc が支持細胞のミトコンドリアに局在していることが明らかになった。

所属研究室で行われた研究より, エストロジェン β 受容体が支持細胞ではなく嗅細胞に局在していることがわかった。したがって, 嗅上皮支持細胞はコレステロールを取り込んで E2 を生合成し, この E2 が隣接する嗅細胞に作用するという仮説が立てられる。

B-10 (16:40 ~ 16:50)

顔面および体幹由来線維芽細胞の癒痕形成関連因子の発現の違い

医学部 形成外科学

- 栗田昌和, 尾崎 峰, 大浦紀彦,
多久嶋亮彦, 波利井清紀

【目的】一般に、顔面の創傷は、体幹・四肢の創傷に比べて癒痕、色素沈着になりにくい。しかしその原因については明らかでない。一方、身体各所の線維芽細胞は、由来する部位によって特異的な性質を示すことが知られている。本研究では、顔面と体幹における癒痕形成蛍光の差が、局所の線維芽細胞の性質の差によるのではないかと考え、検討を行った。

【方法】同意のもと採取された7組の顔面、体幹皮膚検体の真皮浅層、深層から、それぞれ explant 法によって線維芽細胞を初代培養した。それぞれの細胞について、増殖特性、および創傷治癒之過程で癒痕形成にかかわるとされる11の遺伝子の mRNA、蛋白質レベルでの発現を realtime PCR, および ELISA を用いて調べた。

【結果】真皮浅層、深層、それぞれ由来の顔面および、体幹由来の線維芽細胞は同等の増殖特性を有していた。顔面由来の線維芽細胞は、体幹由来の線維芽細胞に比較してコラーゲン、フィブロネクチンなどの細胞外器質、TGF β 1, connective tissue growth factor (CTGF), など創傷治癒過程において癒痕形成につながると思われる遺伝子の mRNA 発現が有意に低かった。培養上清内の蛋白質レベルでの解析においても同様の結果を得た。

【考察】TGF β 1, CTGF は肥厚性癒痕や、ケロイド由来の線維芽細胞で高発現であることから、癒痕形成にかかわる因子であるとされる。本検討では、顔面由来の線維芽細胞では体幹由来の線維芽細胞に比較して、癒痕形成にかかわる因子が低発現であった。顔面・体幹の創傷の癒痕形成の差は、局所線維芽細胞固有の性質の差による部分があることが示唆された。

B-11 (16:50 ~ 17:00)

頭部病変が生検後自然消退した類上皮型血管肉腫の1例

医学部 皮膚科

¹医学部附属病院 病理部

²医学部 呼吸器甲状腺外科

- 早川 順, 田坂佳名子, 塩原哲夫,
原由紀子¹, 菅間 博¹, 武井秀史²,
呉屋朝幸²

血管肉腫は、乳房、皮膚、軟部組織、胸膜、漿膜などに生じる腫瘍である。我々は特異な経過をたどり、類上皮型血管肉腫と考えられた症例を経験した。症例は74歳男性。初診は平成20年11月。頭部腫瘍を主訴に来院。初診の3か月前から頭部腫瘍が出現した。次第に増大したため近医より紹介受診した。初診時、前額左側に拇指頭大の紅色腫瘍を認めた。皮膚生検の結果、真皮から皮下脂肪織に上皮様の異型細胞が胞巣を形成し密に増殖し、他臓器からの転移性皮膚癌（原発不明の未分化癌）と診断したが、この腫瘍は2ヵ月では自然消失した。定期的に全身検索を行ったが異常は認めなかった。その後、本年7月に施行した胸部CT検査で左肺門部に異常陰影が確認され、病理組織検査の結果、大型多形核を有する腫瘍細胞の密な増殖を認め、免疫組織化学検査の結果（Vimentin, CD34, CD31, Factor-8 が陽性、S-100, Cytokeratins が陰性）から、類上皮型血管肉腫の肺門部リンパ節転移と診断された。2年前に生じた頭部病変も同様の染色性を示したことから類上皮型血管肉腫と診断した。その後も頭部病変の再発なく、下垂体腫瘍以外に明らかな病巣がないことから原発不明のまま経過観察中である。血管肉腫は、通常外傷を契機として発症することが多く予後不良とされ、自験例のように緩徐に進行する症例はまれと考えられる。

memo

C会場 (第三講堂)

C 1 ~ 5 (16:15 ~ 17:05)

座長 山田明 教授

C-1 (16:15 ~ 16:25)

急性白質脳症をきたした 72 歳女性例

医学部 第一内科学 (神経内科)

- 河越千尋, 斎藤明子, 内堀 歩,
千葉厚郎

症例は 72 歳女性。肘関節痛に対しロキソプロフェン・エペリゾンが投与されるも無効のためプレドニゾンが開始され、関節痛は著明に改善した。数日後より手指の痺れを自覚するようになり、両手巧緻運動障害・構音障害が出現したため当院を受診。頭部 MRI で両側大脳半球に DWI 高信号・ADC 低信号を示す病変を認め、脳梗塞が疑われ入院となった。ヘパリンによる抗凝固療法が開始されるも意識障害が急速に進行し、入院翌日に意識レベルは Japan coma scale : III まで悪化。MRI 上、DWI 高信号の病変に加え ADC 高信号を示す血管原性浮腫と考えられる病変が両側大脳白質に拡大した。髄液検査で、細胞数上昇・蛋白の増加とともに著明な MBP の上昇を認め、中枢神経系の脱髄を伴うような炎症性疾患の可能性が考えられた。急性散在性脳脊髄炎や Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の可能性を考慮し、副腎皮質ステロイドパルス療法を 2 クール施行するも反応性は認めなかった。MRI 上の血管原性浮腫を主体とした病変はさらに拡大し腫脹を伴うようになったが、病変の脳灰白質への拡大は見られず白質に限局していた。繰り返し施行した髄液 JC ウィルス PCR 検査は陰性で進行性多巣性白質脳症は否定的であり、血管内リンパ腫を含めた悪性腫瘍も各種検査から否定的であった。軽度の膵酵素・CA19-9 上昇から膵性脳症の可能性も考えたが、髄液リパーゼは正常で、膵臓の画像上の異常も認めなかった。傍腫瘍性神経症候群の可能性も否定できず大量 γ グロブリン療法を施行するも反応は認めなかった。その後の髄液 MBP は徐々に低下し、入院数ヶ月後には MRI での浮腫は軽減し、白質病変に縮小傾向がみられた。入院直前に開始された薬剤の DLST が陽性であったことから、薬剤性白質脳症の可能性も考えられた。

C-2 (16:25 ~ 16:35)

当院における透析腎癌手術症例の臨床的検討

医学部 泌尿器科

- 中村 雄, 菅田明子, 藤田直之,
榎本香織, 林建二郎, 板谷 直,
原 秀彦, 多武保光宏, 宍戸俊英,
桶川隆嗣, 奴田原紀久雄, 東原英二

1994 年 4 月から 2010 年 3 月の期間に当院で開放、または鏡視下に腎摘除術を施行した症例のうち病理診断が明らかな 31 例につき臨床的検討を行った。性別は男性 22 例、女性 9 例、であり、平均年齢は 56.4 歳 (29 ~ 78 歳)、患側は右が 19 例、左が 11 例、両側 1 名であった。透析期間は平均 15.12 年であり 4 ヶ月か 24 年であり、20 年以上のものが 8 例であった。診断契機はスクリーニングのエコーによるものが 13 例、CT が 9 例であり全体の約 8 割であった。術式は開腹 17 例、鏡視下 15 例であり、鏡視下のものは前例後腹膜からのアプローチであった。(開腹へ移行した 1 例は開腹手術として扱った)。T 分類では T1 のものが全体の 72% であり、グレードは G1 7 例、G2 21 例、G3 4 例であった。組織型は clear が 20 例 (62.5%)、clear 以外では papillary が 8 例 (25.8%) であった。手術時間、出血量は、開腹手術で平均 260 分、327ml、鏡視下手術平均 270 分、232ml であり、術中輸血を行ったものはそれぞれ 3 例、3 例であった。

透析腎癌は同時期の腎癌手術症例全 418 例のうち 7.9% であった。腎癌全体の平均年齢は 62.6 歳であり、透析腎癌はこれに比し約 6 歳若年であった。組織型では通常の腎癌と比べ、clear は比較的少なく papillary が多かった。透析腎癌患者においても腹腔鏡手術は、低侵襲かつ安全であり、よい適応となりうる。透析患者において、特に 10 年を超えるような長期の透析歴のあるものに対しては、年 1 回程度のスクリーニングのエコーまたは CT を行い、早期に腎癌を発見することが重要である。

C-3 (16:35 ~ 16:45)

筋炎症状で発症し TTP が先行した SLE の一例

医学部 第一内科学 (腎臓・リウマチ・膠原病内科)

- 村上華奈子, 齋藤督芸, 池谷紀子,
駒形嘉紀, 小路 仁, 野村和史,
吉原 堅, 要 伸也, 有村義宏,
山田 明

症例は 24 歳女性。既往にアトピー性皮膚炎を有する。2008 年 2 月に Raynaud 現象、四肢近位筋の筋力低下、血中筋原性酵素の上昇から混合性結合組織病と診断。ステロイドパルス療法、アザチオプリンで加療開始され、筋力の改善と血中筋原性酵素の低下を認めた。筋炎症状は落ち着いていたが、免疫抑制剤をシクロスポリン、その後タクロリムスへ変更。2010 年 3 月には mPSL 28 mg/日、タク

ロリムス 1 mg/日まで減量されていた。4月8日に突然TTPを発症し緊急入院。ステロイドパルス療法と17回に及ぶ血漿交換を行うとともに、急性腎不全の合併に対して一時期血液透析も施行した。TTPは寛解に至り、血清Cr値は1.2 mg/dlまで低下。mPSL 20 mg/日まで減量され6月4日に退院したが、7月より抗dsDNA抗体が陽性化し8月より突然タンパク尿と細胞性円柱が出現した。腎障害、リンパ球減少、抗dsDNA抗体陽性、抗核抗体陽性の4項目よりSLEと診断。9月3日からステロイドパルス療法とIVCY 500 mgでの治療を開始した。

筋炎症状で発症しTTPが先行したSLEであり、興味深い症例と考え報告する。

C-4 (16:45 ~ 16:55)

Reversed Halo Signを伴う肺多発腫瘤影を呈したMRSAの三尖弁心内膜炎の一例

医学部 第一内科学 (呼吸器内科)

- 肥留川一郎, 皿谷 健, 田村仁樹, 本多鈺二郎, 長友禎子, 中村益夫, 和田裕雄, 石井晴之, 後藤 元

【症例】43歳男性

【主訴】発熱, 胸痛

【家族歴】特記すべき事項なし

【職業】大工

【喫煙歴】30 pack・years

【既往歴】30歳時: 左真珠腫性中耳炎, 海外渡航歴なし, シックコンタクトなし

【現病歴】1か月前より発熱, 全身倦怠感を主訴に前医を受診。多発肺腫瘤陰影と血小板減少を指摘され, 肺炎及び特発性血小板減少症の疑いで入院。種々の抗菌薬とステロイドで治療され, 酸素化の改善を認めたが, 主訴及び多発肺腫瘤陰影, 血小板減少の改善なく当院に紹介受診。

【入院時現症】意識レベル JCSI-1, 血圧 96/45, 脈拍 124/分, 体温 36.8 度, 呼吸数 36 回/分, 眼瞼結膜: 左に点状出血あり, 眼球結膜の黄疸なし, jolt accentuation 陰性, 肺野にラ音を聴取せず, 胸骨左第4肋間に Levine II/VI の汎収縮期雑音を聴取, 両側手掌に皮膚表皮剥離あり。右第2指指腹部に Janeway's lesion あり。四肢に slow edema あり

【入院後経過】前医での1か月前の血液培養でMRSAが1セット検出されていた点, 血行性散布を疑う画像所見, 身体所見(眼瞼結膜の点状出血, 皮膚表皮剥離, 収縮期心雑音)より心内膜炎を疑い(Modified Duke criteriaはpossible)心臓超音波を施行。severe TRを認め心内膜炎と診断した。バイタルはプレシヨック状態であり, 入院当日に緊急手術(三尖弁置換術)施行し, 血液培養, 摘出弁の培養からMRSAの心内膜炎と判明, 以後 Vancomycin, Gentamycin で加療するも1週後に死亡退院となった。

【考察】明らかな免疫不全のない健常な成人男性に発症し

たMRSAによる三尖弁心内膜炎の一例を経験した。

摘出した三尖弁は正常組織がほぼ破壊されMRSAのmassiveな菌塊が付着していた。原因菌の明らかな侵入門戸は不明であった。前医のCT上ではat randomにReversed Halo sign(RHS)を伴う多発腫瘤影を認めた。RHSはKimらにより命名されCryptogenic organizing pneumonia(COP)に特異的な所見とされてきたが, 血液疾患患者での移植後のZygomycosisやAspergillosis, 肺結核及び風土病であるParacoccidioidomycosisでの報告が散見される。我々が検索した範囲ではMRSA心内膜炎でRHSを呈した症例はなく, 貴重であると考えられ報告とした。

C-5 (16:55 ~ 17:05)

当科における経気管支超音波診断(EBUS)の適応と現状

医学部 外科学 (呼吸器・甲状腺)

- 田中良太, 松脇りえ, 柴田英克, 関恵理奈, 中里陽子, 長島 鎮, 武井秀史, 呉屋朝幸

経気管支超音波診断(Endobronchial Ultrasonography: EBUS)は呼吸器領域の多くの疾患への診断, 評価に応用されるようになってきた。EBUSを使うことにより気管支鏡施行時に, 気管支壁, 壁外の輪切り像(短軸断層像)をリアルタイムに把握する事が可能である。またそれ以外にも肺末梢病変の経気管支肺生検のガイド, および画像診断の手段として応用され良好な成績が報告されてきている。一般的にEBUSの適応は, ①気管・気管支腫瘍の深達度診断, ②腫瘍の肺動静脈への浸潤診断, ③気管・気管支周囲のリンパ節描出・転移診断・TBNA(transbronchial needle aspiration, 経気管支吸引針生検)施行時のガイド, ④肺野末梢病変の位置診断・質的診断などがある。当科では2007年5月より肺門・縦隔病変に対する低侵襲で確実な生検法としてEBUS-TBNA(endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration)の施行を開始した。2009年7月から登録開始後, 本年4月までに気管支鏡検査が115件あり, うち27件でEBUSが使用されていた。使用目的は24件が肺門・縦隔病変の病理学的な確定診断, そして残る3件は肺癌の病期診断であった。当科では主に気管支鏡下生検やEBUS-TBNAにおける診断精度の向上や, 患者への負担軽減などを目的に迅速細胞診を併用している。同期間内で27件中21件においてEBUS-TBNAの際に迅速細胞診を併用した。悪性病変におけるEBUS-TBNAの陽性適中率は95.7%(23件中22件), 非悪性病変における陰性適中率は100%(4件中4件)であった。EBUS-TBNAの際の平均穿刺回数は 2.259 ± 0.813 回(最多4回, 最少1回)であった。今後当科では気管支鏡検査において積極的にEBUSを使用することで, 結果的に診断率が向上することを期待している。

D会場（第四講堂）

D 1～5（15:00～15:50）

座長 萬知子 教授

D-1（15:00～15:10）

胃全摘後ビタミンD吸収障害による骨軟化症

医学部 第三内科学（糖尿病・内分泌・代謝内科）

¹医学部 整形外科

- 森谷理恵, 貞莉利彦, 信太暁子,
村嶋俊隆, 小沼裕寿, 半田桂子,
炭谷由計, 高橋和人, 五林可織,
勝田秀紀, 田中利明, 西田 進,
板垣英二, 市村正一¹, 石田 均

症例は61歳女性。50歳時に下垂体腺腫の手術、55歳時に再手術し術後汎下垂体機能低下症となり副腎皮質ホルモンと甲状腺ホルモンの補充療法を開始された。52歳時に胃癌にて胃・胆嚢・脾臓摘出術(Roux en Y 再建)を施行、術後に腹腔内出血があり、食道空腸吻合部の切除及び再吻合を施行された。2009年4月頃より、踊りの稽古後に下肢疼痛が出現した為、近医受診し鎮痛薬等を処方されるも改善なく、次第に歩行不能となった。他院整形外科にて低リン血症が判明し2010年4月に紹介受診し入院。入院時、両下肢の自発痛を認めており車いすを使用していた。Ca(c-Ca)は7.6(8.5)mg/dl、IPは0.8mg/dlと低カルシウム血症と著明な低リン血症を認め、intact PTHは109pg/mlと高値、25(OH)D10ng/mlと低値、FGF-23は49pg/mlと基準値内であった。ALPは369IU/lと高値であり骨型優位であった。骨密度は低値であり、骨シンチでmultiple uptakeを認めた。骨形成と吸収マーカーともに亢進していた。以上より、胃全摘後ビタミンD吸収障害による骨軟化症と診断した。ビタミンDの内服を開始したところ、内服開始後約1カ月で歩行可能となり、IP2.3mg/dlと低リン血症は改善した。胃切除後骨障害の発生頻度は報告者の測定方法の差により異なり、30から59%と報告されているが、本症例のように著明な低リン血症を呈す例は稀であり報告する。

D-2（15:10～15:20）

当科におけるハイリスク腹部大動脈瘤患者の治療経験

～IFU(instruction for use)適応外症例について～

医学部 心臓血管外科学

- 今村健太郎, 高橋直子, 細井 温,
布川雅雄, 須藤憲一

腹部大動脈瘤に対する市販のステントグラフトが認可され4年が経過する。当科では2007年より積極的にステントグラフトを用いて腹部大動脈瘤の治療を行なって

きた。ステントグラフトの適応にあたっては、メーカーの推奨する解剖学的適応を満たすことが前提であるが、ハイリスク症例の中にはこれを逸脱するものも少なくないのが現状である。

症例1は63歳と若年であるが、低左心機能のため開腹手術は困難と判断。中枢ネック長が短く、IFU適応外であるが、市販のデバイスを開窓し、ステントグラフト留置を行なった。

症例2は92歳と超高齢患者であり開腹手術は困難。中枢ネック屈曲が強くIFU適応外だが、屈曲部以下をネックと見立てステントグラフトを留置した。

症例3は82歳と高齢であり、呼吸機能低下を認めるため開腹手術は困難と判断。やはり中枢の屈曲が強かったが、ガイドワイヤーを変更することで対処可能であった。

ハイリスクであり且つ、IFU適応外ということで治療の対象から外れていた症例に対し、瘤破裂の危機回避としてステントグラフト内挿術を選択した。手技の向上、デバイスの工夫により何とか手術可能となり、良好な成績を得ることができた。

D-3（15:20～15:30）

術後に非閉塞性腸間膜梗塞症(NOMI: non-occlusive mesenteric ischemia)を合併した症例の検討

医学部 心臓血管外科学

- 土屋博司, 窪田 博, 布川雅雄
細井 温, 戸成邦彦, 遠藤英仁
今村健太郎, 高橋直子, 吉本浩明
須藤憲一

開心術後に発症する急性腸管虚血のうち非閉塞性腸管虚血(NOMI: non-occlusive mesenteric ischemia)は希であり、頻度は0.2%～2%と報告されている。NOMIは初発症状が曖昧で早期診断が難しく、また診断されても、治療開始の遅れから不可逆的腸管壊死をきたし、腸管切除を行っても救命困難で、30～100%ときわめて高い致死率を示す。本邦の報告では開心術後のNOMIは救命例の報告はなく、予後の改善には早期発見、早期治療が肝要と考えられた。今回当院でNOMIを合併した3症例を検討し、文献的考察を加え報告する。

D-5 (15:40 ~ 15:50)

動脈瘤様骨嚢腫変化を伴う膝蓋骨，軟骨芽細胞腫の1例

医学部 整形外科

¹医学部 病理学

○水谷顕人，田島 崇，森井健司，
望月一男，里見和彦，藤野 節¹

軟骨芽細胞腫 (chondroblastoma, 以下 CB) が膝蓋骨に発生することは比較的稀である。今回，膝蓋骨の CB に動脈瘤様骨嚢腫 (以下 ABC) を伴う症例を経験したので報告する。

【症例】17歳，男性，高校生。

現病歴は2009年夏頃より，左膝に運動時痛を自覚し，12月当院を受診した。理学的所見は左膝に膝蓋骨を中心に腫脹を認め，運動時痛がみられた。X線線上左膝蓋骨に多嚢胞性の骨透亮像および病的骨折像を，MRIはT1でlow，T2でhigh，ガドリニウムでエンハンスされ，鏡面形成像を認めた。

鑑別診断はCB，骨巨細胞腫，ABCなどの良性骨腫瘍であり，2010年1月確定診断を兼ねて腫瘍搔爬，β-TCPを用いた人工骨移植を行った。手術所見：内容物は血清の液体が主であり，隔壁構造を伴っていた。壁面の膜様組織を病理へ提出した。病理診断は二次性ABCを伴うCBであった。術後3カ月の現在，再発はなく経過良好である。

【考察】CBの膝蓋骨発生率はGudiらは2%，Ghekiereらは6%と報告している。渉猟しえた74例中詳細の明らかな19例を検討すると，初期症状は全例で膝蓋骨の疼痛を示し，9例で腫脹が，5例で筋萎縮がみられている。疼痛が出現してから手術までの期間は9例で半年～2年程度であった。自験例は，すべてこれらの特徴を満たしており，典型的な症例であった。さらに，X線像，CT，MRIで多房性の骨透亮像と鏡面形成を示した。文献上，画像所見で両者を同時に示したのは5例中2例(40%)であり，本症例を含めて上記画像所見を示すものには二次性ABC変化を伴うCBを考える必要がある。

memo

D 6 ~ 11 (16:00 ~ 17:00)

座長 丸山啓介 助教

D-6 (16:00 ~ 16:10)

拡大経蝶形骨法にて摘出した斜台部嚢胞性疾患の1例

医学部 脳神経外科学

¹医学部 放射線科学

²医学部 病理学

○畑中 良, 丸山啓介, 土屋一洋¹,
藤野 節², 塩川芳昭

症例は12歳女性で特記すべき既往歴はなし。軽快・増悪を繰り返す複視にて発症した。神経学的には右外転神経麻痺による複視を認め、頭部MRIにて斜台部右側の硬膜外腔に最大径23mmの骨破壊性の嚢胞性疾患を認めた。病変は右外転神経を圧排しており、ガドリニウムにて増強効果がなく、神経放射線学的には胞状外脊索症という比較的稀な疾患の診断となった。約1年の経過で症状の改善が見られないことから手術適応と判断した。アプローチは開頭法ではなく、比較的low侵襲にて頭蓋底部～斜台部に到達が可能な拡大経蝶形骨法を選択した。手術はナビゲーションガイド下に顕微鏡および内視鏡を使用して行い、外転神経のモニタリングも併用した。これら集学的な手術により病変に到達すると病変は粘液様であり、安全に全摘出を行えた。病理学的には粘液腫様の基質をともなっており、大型の空胞状、ないしは多空胞状の腫瘍細胞の増殖が認められ、免疫組織化学的にはS-100protein, EMA, CK 18/8が陽性であることから、脊索腫と類似するものの、胞状外脊索症を強く疑う所見であった。術後外転神経麻痺は著明に改善し、特に合併症なく経過良好にて独歩退院となった。

胞状外脊索症は異所性の脊索遺残による大きさ2mmから2cm程度の小さな粘液様の結節で、主として斜台から仙尾部の脳脊髄の正中部に発生する。ほとんどが無症状であることから本症の手術例の報告は比較的少ない。斜台部は脳神経外科的には開頭によるアプローチでは比較的到達が困難とされてきたが、従来主として下垂体病変に用いられてきた経蝶形骨法の変法である拡大経蝶形骨法を用いることで低侵襲にアプローチすることができ、本症例においても非常に有効であった。

D-7 (16:10 ~ 16:20)

杏林大学脳神経外科における頭蓋形成術の現状と課題

医学部 脳神経外科学

○吉田裕毅, 鳥居正剛, 野口明男,
塩川芳昭

【目的】Craniectomyは頭蓋内圧制御を必要とするときに行われる脳神経外科手術では一般的な手技であり、

Craniectomy後の骨欠損に対しては待機的に頭蓋形成術が行われる。自施設における最近の頭蓋形成術の治療成績と課題を総括したので報告する。

【対象・方法】2005年1月から2009年12月までに治療された頭蓋形成術の連続62例を後方視的に集計した。

【結果】対象症例は男性34例、女性28例、平均年齢52.4才。基礎疾患はSAH24例、外傷24例、脳梗塞7例、皮下膿瘍1例、脳腫瘍3例であった。前回手術から頭蓋骨形成術を施行するまでの平均日数は116.8日、頭蓋形成術の平均手術時間は157分であった。手術内容の内訳は頭蓋形成術単独が24例、頭蓋形成+硬膜形成が25例、頭蓋形成+脳室腹腔シャント造設術が9例、頭蓋形成+動脈瘤のclip or wrapが2例、頭蓋形成+顔面形成が1例、骨片挿入不可が1例だった。使用した骨片は自家骨が40例、人工骨が19例、その他(バイオプレートのみなど)が3例であった。頭蓋形成術施行後約半年の時点で同部の創感染をきたし再手術(骨片除去、シャントドバイスの抜去)を要した症例が4例あった。

【考察】(1)頭蓋形成術後の感染発症について年齢、性別、前回手術の内容、頭蓋形成術施行までの日数、手術時間、手術内容、人工硬膜使用の有無、術者経験年数などで検討した。(2)急性期感染発症群と感染非発症群で比較したが検討した範囲では有意な危険因子は明らかでなかった。(3)異物使用手術や先行感染保有例に応じたtailor madeな手術手技が感染ハイリスク症例において奏功している可能性が示唆された。

D-8 (16:20 ~ 16:30)

杏林大学脳神経外科における術後感染症による再手術症例の検討

医学部 脳神経外科学

○福田 信, 丸山啓介, 塩川芳昭

【対象・方法】2006年1月1日から2009年12月31日で観血的手術加療をおこなった連続1755例のうち、術後感染により再手術がなされた30例(1.7%)(男性15 女性15 平均年齢51歳)を対象とした。検討項目は、手術内容・緊急手術の有無・前回手術からの日数・異物挿入の有無・手術時間・起病菌同定の有無・既往歴とし、退院時の予後評価についてはGOSにて評価した。

【結果】初回術式は開頭腫瘍摘出術9例(30%)と最多、VPシャント造設術7例(23%)、開頭血腫除去術5例(17%)、頭蓋形成術3例(10%)であった。緊急手術は11例(36%)であり予定手術後の再手術のほうが多かった。再手術までの期間は最長326カ月、最短8日であり、1カ月以内の再手術例に限ると、その期間は平均17.3日であった。異物挿入は19例(63%)であり、VPシャントあるいは脳室ドレナージ留置例が9例(30%)、頭蓋形成(すべて自家骨)が5例(17%)、人工硬膜使用が5例(17%)であった。起病菌は培養を行った21例にてMRSAが8例(38%) MSSAが6例(29%)と67%がグラム陽性球菌によるものであった。次いで緑膿菌・

CNS が多く起因菌不明症例も 2 例あった。退院時の予後評価では GR+MD が 18 例 (60%), SD+VS が 11 例 (37%), D が 1 例 (3%) であった。

【結論】 当院での再手術症例のうち手術内容では開頭腫瘍摘出術が最も多く、手術時間が影響していることが示唆された。また、63% が何らかの異物挿入がなされており、多くは皮膚常在菌が起因菌であることが明らかとなったため異物挿入手術においては術前の感染予防や抗生剤の投与期間の延長などの対策が必要である。糖尿病合併・緊急手術・性別については有意な術後感染発症の因子ではなかった。

D-9 (16:30 ~ 16:40)

Trousseau 症候群を発症した 64 歳男性例

¹ 杏林大学病院 脳卒中センター

² 杏林大学 脳神経外科

³ 杏林大学 神経内科

⁴ 杏林大学 リハビリテーション科

○ 清水淑恵¹, 小林洋和^{1,3}, 山田智美^{1,3}, 脊山英徳^{1,2}, 西山和利^{1,3}, 高橋秀寿^{1,4}, 千葉厚郎^{1,3}, 塩川芳昭^{1,2}

【症例】 64 歳男性。既往には高血圧・高脂血症・糖尿病・喘息があった。また多発性のう胞に伴う慢性腎不全のため透析中であった。当院入院約 4 日ほど前、シャントの血栓閉塞を起こし、これに対して他院にて PTA 施行していた。4 日後めまい、吐き気、四肢脱力当出現し救急車にて当院搬送となった。一般身体所見では腹部の腫瘍を複数触知した。神経学的所見では明らかな異常は認めなかった。血液検査データでは貧血 (Hb10.9) と D-dimer 高値 (>30) を認めた。神経学的所見上は特記事項はなかったものの、頭部 MRI にて左右大脳半球および、左小脳に spot 状の HIA を多数みとめ、新鮮多発梗塞を認めたため当科入院となった。入院後、ヘパリン持続点滴及び抗血小板薬開始するも、右不全麻痺の出現を認め、再度 MRI 施行すると、新鮮梗塞の再発を確認した。その後も治療抵抗性で段階的増悪に伴い、新鮮梗塞巣の増加が認められた。発症機序は梗塞巣が大脳・小脳左右に散在していることから、脳塞栓症が考えられたが塞栓源は検出困難であった。追加血液データ上腫瘍マーカーの上昇 (CEA 53.7, CA19-9 5 万以上, DUPAN-2 1600 ≤) 腹部造影 CT にて膵尾部癌と肝転移・腹膜播種を認めた。以上の検査結果より末期膵臓癌を契機に発症した Trousseau 症候群による脳梗塞が考えられた。癌の程度はすでに末期であり、その後機能障害・感染症等合併・播種性血管内凝固に発展し永眠された。剖検所見から大動脈弁にゆう贅が認められ、非感染性心膜炎に伴う大動脈弁からの塞栓症が原因であった事が考えられた。

【考察】 Trousseau 症候群は本例の様に特にムチンを産生する腺癌に多いといわれている。本例は悪性腫瘍に伴う

凝固系の亢進により発症した脳梗塞と考えられた。

【まとめ】 Trousseau 症候群を発症した 64 歳男性例を経験した。脳梗塞治療過程において病型の精査を詳細に行うことは、脳梗塞の治療のみならず、悪性腫瘍の発見にもつながる。本例の様に原因不明の脳梗塞を認めた時は悪性腫瘍の存在を検討する必要がある。

D-10 (16:40 ~ 16:50)

頭蓋内内頸動脈狭窄に PTA が著効した一例

¹ 杏林大学病院 脳卒中センター

² 杏林大学 脳神経外科

○ 小松原弘一郎¹, 脊山英徳¹, 小林洋和¹, 西山和利¹, 高橋秀寿¹, 佐藤栄志², 小西善史², 塩川芳昭¹

(はじめに) 頭蓋内脳動脈における動脈硬化性狭窄病変は、本邦をはじめとしたアジア人に多いとされ、脳梗塞を生じる原因の 1 つであり、近年は本疾患に対する注目度も高まっている。今回我々は症候性の頭蓋内狭窄病変に対する PTA 著効例を経験したので報告する。

(症例提示) 症例：66 歳男性。既往歴：糖尿病、AMI でステント留置術施行、脳梗塞。現病歴：2010 年 1 月に左延髄に脳梗塞。内服加療のみで経過観察中であった。5 月初旬より右不全麻痺、呂律不良が出現した。徐々に症状の増悪を認め、脳卒中科外来受診となる。現症：意識 JCS I -2。感覚性失語、見当識障害、右不全麻痺認めた。頭部 MRI 拡散強調画像にて左 MCA 分水嶺領域に多発性脳梗塞を認めた。頭部 MRA にて左 ICA 錐体部に高度狭窄を認めた。保存的加療を開始。しかしその後も症状が進行したため、第 10 病日にバルーン血管拡張術 (PTA) を施行。PTA 後は著明に症状改善した。リハビリ病院転院時は意識 JCS I -2, 右片麻痺はほぼ改善した。

(考察) 頭蓋内動脈狭窄症による虚血性脳卒中は、アジアで 10 ~ 20% と欧米に比べ高頻度である。

70~90% 狭窄の頭蓋内動脈狭窄症では 1 年間の再発率が約 18% と報告されている。2009 年循環器病研究委託費総括研究報告書の 122 施設で 454 症例 / 2 年間での報告では、PTA/Stent 治療の虚血性合併症 6.2%, 出血性合併症 2.4%, 死亡率 0.88% と比較的良好な治療成績であった。頭蓋内動脈狭窄症に対する PTA/Stent 治療の再狭窄は約 7.5-37% 程度とされている。本症例では良好な経過が得られたが、更なる症例の積み重ねが必要であると考えられた。

D-11 (16:50 ~ 17:00)

硬膜内に脱出した腰椎椎間板ヘルニアの1例

A case of intradural lumbar disc herniation

医学部 整形外科

Dept. of Orthopedic Surgery, Univ of Kyorin, Tokyo, Japan.

○松隈卓徳, 長谷川雅一, 佐野秀仁,
高橋雅人, 市村正一, 里見和彦

硬膜内に脱出した腰椎椎間板ヘルニアの1例を経験したので報告する。

症例は43歳, 男性。3ヶ月前から腰痛が出現し, 近医で保存的加療を受けたが改善せず, 当科を受診した。初診後4日目に右下肢痛の増強により歩行困難となり緊急入院となった。入院2日目, 右下肢の筋力低下と膀胱直腸障害が出現した。MRIではL3/4レベルで正中から右優位に硬膜管を著明に圧迫するT1, T2強調像でいずれもlow signalを呈する腫瘤像を認めた。腰椎椎間板ヘルニアによる馬尾神経障害と診断し緊急手術となった。

L3部を部分椎弓切除すると, 硬膜は菲薄化し硬膜内

に腫瘤像が透見できた。硬膜腹側の癒着が強く可動性が得られなかったため, 腫瘤直上で背側硬膜を切開した。腫瘤は椎間板から連続する腹側硬膜を穿破した硬膜内脱出ヘルニアであった。硬膜内外のヘルニアを摘出後, 背側硬膜を連続縫合し手術を終了した。

術後1年の現在, 右下肢に軽度の筋力低下を認めるが, 腰痛, 右下肢痛および膀胱直腸障害は消失し復職している。MRI上硬膜内のヘルニア像は消失している。考察: 硬膜内脱出ヘルニアは比較的稀であり, ヘルニア手術中0.04%~2.19%と報告されている。発生機序は未だ不明な点が多いが, 硬膜と後縦靭帯に癒着が起り, 何らかの誘因でヘルニアが硬膜を穿破し脱出すると考えられている。

診断には脊髓造影や椎間板造影が有効との報告があるが, 脊髓造影では完全ブロック像を呈する事が多く診断を下すのは困難な例も多い。またMRIでは, 椎間板と等信号の硬膜内の腫瘤像や馬尾の離解像が特徴的であり, 本例でも同様の所見を認めており, 診断に有用な所見と思われる。

memo

平成 22 年度杏林大学医学部
研究奨励賞

中間報告

座長 神谷茂 教授

A-1 (15:05 ~ 15:20)

糖尿病に伴う O-GlcNAc 修飾タンパク質の変化

医学部 解剖学教室

秋元義弘

近年、ヘキソサミン代謝亢進によるタンパク質への O- グリコシド結合型 N- アセチルグルコサミン (O-GlcNAc) の糖修飾の異常が、糖尿病を引起す一因であることが明らかになってきている。しかしながら、糖尿病に伴いどのタンパク質に実際、この糖修飾異常が生じているのかについてはまだ詳しく解明されていない。本研究対象の O-GlcNAc は、核および細胞質内のタンパク質のセリンまたはスレオニン残基に N- アセチルグルコサミンが 1 個だけ結合した糖による翻訳後修飾の一つである。タンパク質への O-GlcNAc 化部位はしばしばリン酸化部位と同じか、あるいは近傍に位置することから、O-GlcNAc の機能の一つは、リン酸化を調節することである。我々は、糖尿病とこの O-GlcNAc 修飾との関係についてインスリン非依存性糖尿病モデル GK ラットを用いて免疫組織化学的検討を行い、糖尿病合併症を発症する組織（神経、腎臓、角膜など）において O-GlcNAc 修飾が亢進することを明らかにした。これらのことから糖尿病と O-GlcNAc 修飾異常とが密接に関連していることが推測された。さらに今回、GK ラットの腎臓と角膜を用い、糖尿病による形態変化に伴って O-GlcNAc 修飾が変化を示すタンパク質を調べる目的で、プロテオーム手法により、O-GlcNAc 修飾異常タンパク質の解析を行い、マーカータンパク質の探索を行った。さらに現在、このマーカータンパク質の局在、発現量の変化について in situ Proximity Ligation Assay 法を用いて免疫組織化学的に検討を試みている。

A-2 (15:20 ~ 15:35)

損傷歯髄細胞の膜修復機構について

医学部 解剖学教室 (肉眼)

¹保健学部 解剖学・細胞生物学研究室

○天野カオリ, 堀江沙和¹, 高見 茂¹,

灰塚嘉典, 松村讓兒

機械的損傷下における損傷歯髄細胞の修復機構の詳細については未知な部分が多く残されている。

歯髄が持つ歯牙に対する種々の役わりを考慮すると、損傷歯髄細胞の修復機構ならびに歯髄の再生能力につい

て細胞膜レベルで明らかにすることは今後重要な課題といえる。

歯髄細胞を用いた研究は数多くされているが、歯髄細胞における膜破壊とその修復機構を明らかにし、象牙芽細胞への分化誘導能を導くことが明らかとなれば、最終的に硬組織領域の再生医療に大きく貢献することが期待できる。

本研究には 10 週齢ラットを使用し、歯髄に露髄レベルの損傷を与えた後、損傷を受けた歯髄細胞を検出することを目的に C-Fos 抗体を用いて免疫染色を行った。

また歯髄内には豊富な神経線維が存在するが、損傷後の歯髄内部における神経線維の状態についても末梢神経線維の秀でた分子マーカーである Protein Gene Product9.5(PGP) 抗体を用いて同様に観察を行なった。

ラット下顎中切歯に注水下、歯科用タービンにて露髄する程度の損傷を与え 1 時間後、3 時間後、1 日後に灌流固定を施し、凍結組織切片を作成し、C-Fos と PGP の免疫蛍光を調べた。

損傷後、1 時間の損傷側歯髄については C-Fos 免疫強陽性を示す細胞が目立って存在していたが、非損傷側対照群については同様な細胞は認められなかった。一方、対照群については PGP 免疫強陽性を示す神経線維が認められ、それらは同様に C-Fos の免疫蛍光も示した。また損傷後 3 時間後の個体についても同様な観察結果が得られた。

A-3 (15:35 ~ 15:50)

新規尿酸トランスポーター URATv1 の組織発現とソーティングメカニズムの解明

医学部 薬理学教室

木村 徹

【目的】近年、グルコース輸送体に属する GLUT9 が、尿酸に対して高い輸送活性を持つ輸送体 URATv1 であることを報告した。URATv1 にはスプライスバリエントが存在することが報告されており、それは N 末端が短い全長 512 アミノ酸 (URATv1-S) または N 末端が長い全長 540 アミノ酸 (URATv1-L) の 2 種類の URATv1 である。今回、両者のヒト組織での発現と細胞内でのソーティングメカニズムの解明を目的として研究を行った。

【方法】URATv1-S, URATv1-L をそれぞれ認識する抗体を作製した。この抗体を用いて、ヒト腎臓および胎盤の組織染色を行った。URATv1-S と URATv1-L の極性輸送に関わる部位を決定するために、N 末端から数アミノ酸残基ずつを欠失させた変異体を作製し、MDCK 細胞に発現させてその細胞内局在を観察した。

【結果】URATv1-S と URATv1-L の両方の RNA が発現している組織は腎臓と胎盤のみと報告されている。そこで、腎臓と胎盤での両者の局在を検討した。その結果、URATv1-S は、腎遠位尿細管の管腔側、胎盤の syncytiotrophoblast の刷子縁膜側と血管内皮細胞に

発現が見られた。これに対し、URATv1-Lは腎近位尿管の血管側、胎盤の血管内皮細胞に発現していた。URATv1-SとURATv1-Lを腎臓由来のMDCK細胞に発現させるとURATv1-Sは頂端膜側と基底膜側両方に、URATv1-Lは基底膜側のみに発現した。URATv1-SのN末端のアミノ酸16残基を欠損させても野生型と同様の発現が見られた。これに対しURATv1-LのN末端のアミノ酸30残基を欠損させると野生型と異なり頂端膜にもその発現が見られた。極性細胞における局在は、発現する分子とその結合タンパク質との相互作用によって決定される場合が多い。そこで、URATv1-SとURATv1-Lとの間で異なる配列部位に結合するタンパク質の探索を行っている。

A-4 (15:50 ~ 16:05)

HPC-1/syntaxin 1A ノックアウトマウスのLTP異常におけるカテコールアミン系の関与

医学部 細胞生理学教室

○三嶋竜弥, 藤原智則, 赤川公朗

syntaxin 1Aは中枢神経系全域に発現する膜タンパク質で、神経伝達物質の開口放出や形質膜上のニューロモジュレーター輸送体の活性や局在の調節に関与していることが知られている。

これまで我々はsyntaxin 1Aのノックアウト(KO)マウスを作成し、syntaxin 1Aの機能解析を行ってきた。単一シナプスでの神経伝達物質放出機構や海馬スライスにおけるシナプス可塑性について調べたところ、基本的な興奮性・抑制性シナプス伝達機能に異常は見られず、CA1領域における長期増強(LTP)に異常が見られた。また行動解析では恐怖条件付け学習において記憶の固定、消去過程に異常が見られた。さらに線条体や視床下部でモノアミン放出量が減少していた。これらの結果から、syntaxin 1Aはモノアミンを介してシナプスの可塑的な変化や記憶・学習に関与している可能性が示唆された。

そこで本研究では、海馬急性スライス標本を用いてKOマウスのLTP異常に対するモノアミンの影響を解析した。海馬における各モノアミン量を計測したところ、KOマウスでは野生型に比べてKCl刺激時の放出量が減少していた。そこで、LTP誘発時にモノアミンを投与したところノルアドレナリンとドーパミンではKOマウスのLTP異常が回復したが、セロトニンでは回復が見られなかった。また、ノルアドレナリンの効果はβアドレナリン受容体のアゴニストでも再現できた。一方、野生型マウスではカテコールアミン投与ではLTPに変化は見られず、カテコールアミン合成を阻害するとLTPに異常が見られた。これらの結果からsyntaxin 1A KOマウスではLTP誘導時にモノアミン放出量が減少していると考えられる。さらにカテコールアミン放出量の低下によりcAMP/PKA情報伝達系の機能低下が起り、LTP異常につながっていることが示唆される。

A-5 (16:05 ~ 16:20)

マイクロアレイを用いたベーチェット病に対する抗TNF-α抗体治療の作用機序の解析

医学部 眼科学教室

○渡邊交世, 慶野 博, 瀧和歌子,
岡田アナベルあやめ

目的: 失明率の高い難治性のぶどう膜網膜炎であるベーチェット病に対して、2007年1月より生物学的製剤である抗TNF-α抗体(インフリキシマブ)が保険適応となり、その有効性が報告されている。その一方で、抗TNF-α抗体治療の作用メカニズムについては不明な点が多い。今回、我々はベーチェット病ぶどう膜網膜炎における抗TNF-α抗体療法的作用機序を明らかにするため、マイクロアレイの手法を用いてインフリキシマブ(IFX)治療前後の末梢血単核球における遺伝子発現の変動について検討を行った。

方法: ベーチェット病患者(4例: 男性1例, 女性3例)からIFX投与開始前と投与開始18週間後に末梢血20mlを採取。比重遠心法にて単核球を分離後、total RNAを抽出した。吸光度を測定し、RNAの収量を確認後CodeLink human whole genome bioarrayにて治療前後の末梢血単核球における遺伝子発現量を比較した。またマイクロアレイの結果を確認するために定量PCRを施行した。結果: 4例中3例においてIFX治療前に比べ治療後は眼炎症発作回数が減少した。IFX治療開始後に2倍以上の発現上昇がみられた遺伝子数は症例1:794個, 症例2:951個, 症例3:3147個, 症例4:1361個であった。一方で、治療前に比較して1/2以下の発現の低下がみられた遺伝子数は症例1:1296個, 症例2:778個, 症例3:2701個, 症例4:1002個であった。炎症関連分子群について検討したところ、代表的な炎症性サイトカインであるinterleukin (IL)-1, IL-2, IL-6に関連する遺伝子群、またtoll-like-receptor (TLR)-2の発現低下が4例全例でみられた。IL-1receptor, IL-6, TLR-2については定量PCRにて発現の低下が確認された。

結論: IFX治療開始後、末梢血単核球における炎症性サイトカイン、TLR-2の遺伝子発現の低下が確認された。IFXの作用機序として炎症性サイトカインの発現低下、またTLR-2の発現低下を介してベーチェット病ぶどう膜網膜炎が抑制されている可能性が示唆された。

平成 22 年度杏林大学医学部
共同研究プロジェクト

中間報告

座長 神谷茂 教授

A-6 (16:20 ~ 16:35)

血管内皮細胞の機能維持・破綻に関わる脱ユビキチン化
酵素 USP40 の機能解析

医学部 解剖学教室

¹医学部 小児科学教室

²医学部 生化学教室

³医学部 臨床検査医学教室

川上速人, ○楊 国昌¹, 竹中 均²,
渡邊 卓³, 西堀由紀野¹

神経変性疾患や癌などの病態に、細胞内不要タンパクの分解を担うユビキチン・プロテアソーム系の機能不全が関わることが判明しつつある。本研究の対象分子 ubiquitin-specific protease family (USP) は、脱ユビキチン化の主役としてユビキチンの機能制御を担う分子群であるが、各 isoform の臓器特異性やその存在意義については殆どが未解明である。本研究の目的は、その mRNA が多臓器に発現するとされている USP40 のタンパク機能について解析を行うことである。USP40 を遺伝子ノックダウンした zebrafish では、著明な水頭症と cardiac edema, そして腎糸球体における発生障害が惹起された。齧歯類とヒトの USP40 の同アミノ酸配列部位のペプチドを抗原として作成したポリクローナル抗体と市販の抗 USP40 抗体を各々用いて、成熟マウスの各臓器における USP40 の局在を、酵素抗体法および免疫蛍光染色法を用いて検討した。その結果、USP40 は脳、腎、肝、肺、心臓の毛細血管に特異的に発現することが判明した。これは、多臓器における USP40 mRNA の発現を示した既報の結果を裏付けるものと考えられた。腎における詳細な USP40 の発現の検討では、成熟腎においては、糸球体と間質の毛細血管に強く、発生腎では、間質の血管では強く、未熟糸球体 (capillary stage) では弱い発現が観察された。各臓器のライセートを用いた Western blot 法において、USP40 は ~ 150 kDa として同定されたが、肝の USP40 は他の臓器に比して若干小さい分子量として観察され、臓器間の USP40 の翻訳後修飾の差が存在する可能性が示唆された。現在、リガンド検索のための yeast two-hybrid screen と、機能欠失に関わる臓器障害を観察する目的で conditional knockout mouse を作成中である。

A-7 (16:35 ~ 16:50)

神経伝達におけるシタキシン 1 アイソフォームの機能
分化

医学部 細胞生理学教室

¹医学部 生化学教室

²医学部 解剖学教室

○赤川公朗, 藤原智徳, 三嶋竜弥,
永松信哉¹, 金井正美²

シナプスに存在する神経伝達制御因子としてシタキシン 1 (Stx1) が知られている。Stx1 には stx1A と stx1B の 2 種のアイソフォームがあり、両者は異なる遺伝子から発現されるがアミノ酸配列、脳内局在も類似しており、シナプスではほぼ同等の働きをしながら並列に働く因子群であると従来は考えられてきた。我々は両者について遺伝子ノックアウトマウス (KO) を作成して、その表現系を詳細に比較検討した。

Stx1AKO は外見上、正常に発育し、その中枢神経系は光学顕微鏡あるいは電子顕微鏡による形態学的観察からは全く正常と考えられた。培養系での電気生理学的解析からは海馬や大脳皮質でのグルタミン酸及び GABA 性の速い神経伝達は正常であった。しかしその中枢神経系には広範なモノアミン性神経系の分泌障害があることが示された。従って stx1A は従来信じられていたように全ての神経伝達の必須因子であるというよりは、モノアミン性シナプス等の遅い神経伝達を調節している因子であると考えられた。一方、stx1BKO は生下時より明らかに運動障害を有し、生後 2 週程で致死となった。その中枢神経系には発達障害と神経細胞の脱落等が観察された。電子顕微鏡的観察からは興奮性シナプスにおける docked vesicle 数の減少が見られている。電気生理学的解析からもグルタミン酸性及び GABA 性神経伝達に障害があることが示された。

これらの結果は stx1A と stx1B の神経系における機能が異なり、前者が遅い神経伝達に働くのに対して、後者は主に速い神経伝達や神経系の発達に重要であることを示唆していた。しかし両者の作用の違いが、各々、遅い神経伝達を仲介する dense-core vesicle, 或いは速い神経伝達に働く small synaptic vesicle の開口放出機序と直接に対応するか否かについては今後の検討が必要である。

A-8 (16:50 ~ 17:05)

肺動脈性肺高血圧症の遺伝子検査

¹ 医学部 内科学教室

² 医学部 小児科学教室

³ 保健学部 分子生物学研究室

⁴ 東京通信病院小児科

吉野秀朗¹, 佐藤 徹¹, 岡 明²,
蒲生 忍³, 小野正恵^{2,4}, ○片岡雅晴¹,
相見祐輝^{1,3}

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は心不全を引き起こす生命予後不良の難治性疾患で、近年骨形成タンパク Bone morphogenetic protein (BMP) の細胞内情報伝達に関わる BMPR2, ALK-1, ENG 遺伝子の変異及び部分的な欠失が発症に関与すると報告されている。しかし、日本人 PAH 患者の BMPR2, ALK-1, ENG 遺伝子の変異の種類と頻度は明らかでない。杏林大学病院は PAH 治療の最大規模の拠点病院であり、多数の患者のフォローアップが行われており、我々はその特性を生かし、PAH の発症に関与する遺伝子の網羅的な解析を目指した。さらに発症背景因子の関連や変異特異的な治療薬の選択等の個別化医療の実現を目指している。

BMPR2 遺伝子は 13 エキソン、ALK-1 遺伝子は 10 エキソン、ENG 遺伝子は 15 エキソンからなる。これら 3 遺伝子の全エキソンとスプライシングシグナルを含む隣接領域の突然変異を検出するために、均一な条件下で遺伝子断片を増幅可能な PCR プライマーを設計 (合計 38 反応/人) し、増幅した断片の塩基配列 (合計約 12,000 塩基対/人) を直接法で決定するシステムを構築した。エキソン欠失の検出には Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification 法を採用し、ファルコバイオシステム社のキット (SALSA® MLPA® kit P093-HHT) を用いることにした。欠失が検出された場合、欠失部位に特異的な TaqMan プローブを設定し RT-PCR で遺伝子量を定量し確認する予定である。

本研究は遺伝子解析を含むため本学の倫理委員会の審査・承認 (2010 年 8 月 3 日承認) を得た。同意を得た健常対照者 9 名より末梢血または口腔粘膜細胞を採取し DNA を抽出し、塩基配列を解析したところ、ENG 遺伝子のエキソン 8 での電荷のことなるアミノ酸への変異を伴う塩基置換 (GAG/Asp→CAC/His) が検出されたが、これは日本人の 20% 程度に見出される多型として既にデータベースに登録されているものであった。これ以外に 3 遺伝子併せて、電荷の同じアミノ酸への変異 (CGT/Arg→CAT/His) を伴う塩基置換 1 ヶ所、イントロンの 21 塩基欠失 1 ヶ所、イントロンの 4 塩基挿入 1 ヶ所、イントロンの一塩基置換 13 ヶ所が認められた。多くは既に多型として登録済みで、未登録の多型は 3 ヶ所のみであった。健常対照者はそれぞれに特有の遺伝子多型の組合せを示した。また健常対照者には、MLPA 法で BMPR2, ALK-1, ENG 遺伝子の部分欠失は検出されなかった。

現在、PAH 患者への協力依頼を進め解析の準備を進めており、総会においては PAH 患者の結果を併せて報告する。

平成 21 年度杏林大学保健学部 共同研究奨励賞

報告

座長 川村治子 教授

C会場 (第三講堂) 1. 15:05 ~ 15:20

大豆イソフラボン代謝を利用するグルクロン酸・硫酸抱合能の評価

保健学部 臨床薬理学研究室

¹ 東京薬科大学 医療薬学

○石井和夫, 細田香織, 古田 隆¹

薬物治療効果の個人差は、主に薬物代謝酵素の活性の差異に起因する。そのため治療前に活性を評価することが望まれ、特に酵素の遺伝子多型に起因する活性の差のみならず生活習慣などの影響による差異も考慮できる「表現型」での活性評価が望まれる。しかし、薬物代謝第 II 相反応に関与する UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) および硫酸転移酵素 (SULT) の「表現型」での活性評価法は確立されていない。代表的な大豆イソフラボンである Daidzein (Dein), Genistein (Gein) は、主に肝臓で UGT 及び SULT により代謝され、大部分はグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体として体内を循環する。これら抱合体の血漿中における質的、量的プロファイルは双方の酵素活性を反映する。本研究ではヒトへの安全なプローブとして大豆食品を用い、それらのイソフラボン代謝を利用することで「表現型」での UGT 及び SULT の抱合能を把握し、これらの活性評価系を確立することを目的とした。

本研究の遂行にはヒト血漿中における抱合体の直接定量分析法が必要不可欠である。しかしながら抱合体の標品は入手できず、イソフラボン骨格への抱合位置および抱合様式については全く不明であった。我々は予てより、これら抱合代謝産物の化学合成とそれらの分析法の開発に取り組んできた¹⁾。今回、抱合体 14 種および Dein, Gein を含む全 16 種のイソフラボンの一斉分析を世界に先駆け可能とした²⁾。この分析法により、我々が初めてヒト血漿中に、Dein, Gein の 7-glucuronide-4'-sulfate (7G-4'S) と 4',7-diglucuronide (4',7-diG) の存在を明らかにした³⁾。さらにプローブとして、きな粉を摂取した被験者 10 名 (男女各 5 名) の血漿分析に本法を応用し、代謝産物の経時的追跡を行った。その結果、すべての抱合体の質的・量的把握に成功し、イソフラボンの抱合代謝経路の全容が推定された。いずれの被験者も Dein, Gein の 7G-4'S と Gein の 4',7-diG が主要代謝産物

であるが、その血漿プロファイルには、年齢、性別に関係なく明らかな差異が認められ、3つのパターンに分類できたことも興味深い。現在、各抱合体の生成過程に関与する UGT 及び SULT の分子種を解明するため、酵素反応実験を進めている。併せて報告する予定である。

¹⁾ Hosoda.K., et al. Drug Metab Dispos 36:1485-95, 2008.

²⁾ Hosoda.K., et al. J Chromatogr B 878:628-36, 2010.

³⁾ Hosoda.K., et al. Anal Bioanal Chem 397:1563-72, 2010.

平成 21 年度杏林大学保健学部 個人研究奨励賞

報 告

座長 川村治子 教授

C会場（第三講堂）2. 15:20 ~ 15:35

酸抵抗性のレギュレーター遺伝子 *gadE* に対するアンチセンス RNA *ArrS* の転写調節

保健学部 分子生物学研究室

○相磯聡子, 村田満喜子, 蒲生 忍

6H57 は 69 ヌクレオチドの small RNA で、定常期細胞由来の RNA 画分よりショットガンクローニングによって分離された (Horie ら, 2007)。6H57 遺伝子は 2 つの酸抵抗性関連遺伝子 *hdeD-gadE* 間に位置し、6H57 はこれらの遺伝子とは逆の DNA 鎖にコードされている。6H57 のターゲット mRNA を明らかにするため、本研究において我々は 6H57 の配列を含むプローブを用いて stringent northern blotting を行い、約 1300 ヌクレオチドのバンドを検出した。このバンドは *gadE* mRNA に対するプローブによっても検出されることから、Sayed と Foster (2009) によって報告された *gadE* mRNA T3 と推測された。そこで circularization RT-PCR 法によりこの mRNA の両末端を明らかにし、これが 566 ヌクレオチドの 5' 非翻訳領域をもつ *gadE* mRNA T3 であると断定した。この結果から 6H57 は *gadE* mRNA T3 のアンチセンス RNA で、6H57 はこの mRNA 上の翻訳開始点上流 380~312 の部分と塩基対を形成すると考えられる。本研究ではさらに 6H57 の転写調節について解析し、定常期初期における転写は *GadE* 依存性であること、6H57 は対数増殖期においても酸刺激によって発現するが、この転写は *GadE* 依存性を示さず RNA ポリメラーゼのシグマ因子の一つ RpoN に間接的な依存性を示すことが明らかになった。また 6H57 遺伝子上流領域を含む 189 bp の DNA 断片を用いプロモーターアッセイを行ったところ、定常期初期においては酸刺激下の約 10 倍のプロモーター活性を示すことが明らかになった。2つの条件下のプロモーター強度は 6H57 の発現量と相関を示した。これらの結果に基づき我々は 6H57 を acid resistance-related small RNA (*ArrS*) と改名した。

C会場（第三講堂）3. 15:35 ~ 15:50

嗅細胞特異的 BDNF 過剰発現ラットにおける関連分子の組織細胞局在

保健学部 解剖学・細胞生物学研究室

長谷川瑠美

本研究室では、双極性ニューロンである嗅細胞に BDNF (脳由来神経栄養因子, brain-derived neurotrophic factor) が発現している事を明らかにしてきた。BDNF は、ニューロンの分化・成熟・生存維持に作用する事が知られているが、嗅細胞に発現する BDNF の作用については明らかにされていない。そこで、共同研究機関において作出された嗅細胞特異的に BDNF を過剰発現する transgenic ラット (Tg) および non-transgenic ラット (NTg) を研究対象とし、関連分子の嗅上皮内分布を調べることによって、過剰発現 BDNF が嗅覚系に及ぼす影響を調べた。これまでに、F1 世代の生後 10-13 日齢 幼若ラット嗅上皮では、Tg において成熟嗅細胞数の増加 (約 1.3 倍) および未成熟嗅細胞の減少、また、BDNF により発現が増加することが知られているカルシウム結合タンパクの一種である calbindin-D28k の免疫陽性成熟嗅細胞の増加 (約 1.7 倍) を明らかにしてきた。

本報告では、分子生物学的に Tg/NTg の判定を行った F5 世代ラットを用いて得られた結果を示す。生後 14 日齢 幼若ラットにおける calbindin 免疫陽性反応は、未成熟および成熟嗅細胞の細胞体から樹状突起に亘る細胞質にみられた。嗅上皮内の calbindin 免疫陽性細胞数を調べたところ、F1 世代と同様に、Tg 嗅天井領域の嗅上皮で NTg と比較して統計的に有意に増加 (約 1.24 倍) していた。6 週齢 young-adult Tg/NTg の嗅上皮では、分裂細胞のマーカーである Ki67 の免疫陽性細胞が主として嗅上皮底部に位置する細胞の核にみられた。Ki67 免疫陽性細胞数が比較的多かった鼻甲介領域 (第 IV 甲介) の嗅上皮では、Tg において Ki67 免疫陽性細胞数が有意に増加していた (約 1.7 倍)。

したがって、本研究で用いた嗅細胞特異的 Tg においては、過剰発現した BDNF が嗅上皮内の分裂細胞数を増加させ、calbindin の発現を up-regulate した可能性が高い。本研究から、ラット嗅上皮の成熟過程において BDNF が分裂を促進させ、calbindin の発現を up-regulation するという仮説が導かれる。

C会場（第三講堂）4. 15:50～16:05

諸「機能水」の性状と実態及び実際の効能の検討—特に、水製品（健康飲料）で、「抗酸化作用」があるとされているもの及び「水分子のクラスター・サイズが小さい」と宣伝されているものについて

保健学部 細胞遺伝学研究室

平岡 厚

「飲むとXXの理由で健康に良い」と宣伝されている水製品（健康飲料）のうち、「有害な活性酸素（ROS）を消去する成分が含有されている」とされる白金ナノコロイド水（PtW）及び水素水（HW）の実際の効能を明らかにするため、それらを被験者（健常者）に投与して、血中・尿中の酸化ストレス指標物質をモニターする実験を行った。又、「水分子のクラスター・サイズが小さいので、水の bioavailability が高い」と宣伝されているものについても、その物理化学的性質を調べ、当該宣伝の真偽を検討した。

PtW 及び HW 各々の飲用実験では、PtW の摂取により、被験者の血清 LPO 濃度及び尿中 8-OHdG 排出レベ

ルが、有意差はないが若干低下する傾向を示したが、同時に血清 ALT 活性が、正常参考値の範囲内ではあるが有意に上昇した。HW の飲用では、そのような血清・尿の生化学検査値の変動はなかった。水素ガスよりも強力な ROS 消去能を持つ白金ナノコロイドは、条件次第では、毒にも薬にも実際になり得るように思われる。

「水分子のクラスター・サイズが小さい」と宣伝されている6点の水製品は、いずれも、沸点、凝固点、密度の温度依存性変化において、対照の脱イオン水（DW）及び水道水（TW）と有意差がなく、平均値としては、DW が沸点が最も低く、凝固点が最も高かった。それは、ICP-AES 及び ICP-MS による無機成分分析の結果、DW は不純物による沸点上昇と凝固点降下の影響が最小であるためと推察された。ESI-TOF-MS による水分子クラスターの直接測定では、DW 及び TW を含む全検体において、 m/z 値 が $379(=[H_2O]X21+H)$ と $505(=[H_2O]X28+H)$ の主要分子イオンピークが観察され、パターンに差異はなかった。以上より、当該水製品中の水分子間の水素結合には異常がなく、「水分子のクラスター・サイズが小さい」という宣伝内容は誤りであることが示唆された。

memo

第 39 回杏林医学会総会プログラム

平成 22 年 11 月 1 日印刷

平成 22 年 11 月 20 日発行

発行人 大瀧 純一

発行所 杏林医学会

東京都三鷹市新川 6-20-2

杏林大学 医学図書館内

TEL : 0422-47-5511 ext 3314

e-mail : med_soc@ks.kyorin-u.ac.jp

URL : <http://plaza.umin.ac.jp/~kyorinms/>
