

## 聖マリアンナ医科大学医学会 第46回 学術集会 抄録

【平成15年12月3日(水)4日(木) 於：聖マリアンナ医科大学病院本館3階小講堂】

### 開会の辞

医学会学術集会委員会委員：長田 博昭 教授（外科学；呼吸器外科）

### 特別講演 I

12月3日(水) 17:15～18:00

司会：肥塚 泉 教授（耳鼻咽喉科学）

鈴木 登 教授（免疫・病害動物学）

### 特別講演 II

12月3日(水) 18:00～18:45

司会：肥塚 泉 教授（耳鼻咽喉科学）

幕内 晴朗 教授（外科学；心臓血管外科）

### 海外留学体験講演 I

12月3日(水) 18:45～18:53

司会：川合 眞一 教授（難病治療研究センター）

あさぬま  
浅沼 ゆう（難病治療研究センター）

#### 1. 研究のテーマ

「全身性エリテマトーデス患者に併発する冠動脈硬化とその危険因子の検討」

全身性エリテマトーデス（SLE）は慢性炎症性の自己免疫疾患で、一般的には動脈硬化をほとんど認めない比較的若い女性に好発することが知られている。以前に比べて SLE の治療が向上し長期生存率が改善したことから、SLE では心筋梗塞や脳梗塞など動脈硬化性疾患の罹病率および死亡率が高いことが明らかになった。しかし SLE における潜在的冠動脈硬化の頻度や増悪因子についてはまだ解明されていない。

#### 2. 研究の方法

冠動脈疾患の既往がない SLE 患者 65 例と性、年齢、人種をマッチさせた健常コントロール 69 例を対象に、Electron-beam computed tomography (EBCT) を用いて動脈硬化の指標となる冠動脈石灰化を測定した。冠動脈石灰化が検出されたら、その程度を Agatston による石灰化スコアで評価した。また、動脈

硬化の危険因子や炎症マーカー、SLE に疾患特異的なマーカーなどについても調べ、SLE 患者の臨床所見と冠動脈石灰化との関連についても検討した。

### 3. 研究の成果

SLE 患者に冠動脈石灰化を有する頻度は 31 % (20/65) と健常コントロールの 9 % (6/69) に比べて多かった (P=0.002)。石灰化スコアは SLE で  $68.9 \pm 244.2$  と健常コントロールの  $8.8 \pm 41.8$  に比べて高値を示した (P<0.001)。総コレステロール、LDL および HDL コレステロール値は両群間で差はなかったが、中性脂肪 (P=0.02) とホモシスチン濃度 (P<0.001) は SLE で高かった。SLE 患者で冠動脈石灰化を認めた群と認めなかった群で比較したところ、既知の動脈硬化危険因子、SLE の疾患活動性スコアやステロイド投与量に有意な差は認められなかった。

### 4. 本研究の将来への展望

SLE 患者に冠動脈硬化を高頻度に認めたが、従来の動脈硬化危険因子、SLE の疾患活動性やステロイド治療との関連は認めなかった。よって、SLE であることが独立した動脈硬化の危険因子になることが示唆された。また、SLE 患者で EBCT により冠動脈硬化を認めた場合には、早めに治療を開始することが望ましいと考えられる。

### 5. 本研究方法を用いて、他の領域で研究できないか

これまで、冠動脈硬化を調べる方法として、血管撮影以外に有用な検査法はなかった。しかし、EBCT の登場により、非侵襲的かつ低コストで検査することが可能になった。EBCT で検出される冠動脈石灰化は、病理組織像における動脈硬化の拡がりとは一致しており、また冠動脈疾患発症を予測する指標として、血管撮影で認められる冠動脈狭窄よりも優れていることが明らかになっている。SLE だけでなく、他領域疾患でも EBCT を用いて冠動脈石灰化の有無を調べることができるだろう。また、冠動脈石灰化を認めた症例で抗高脂血症薬や抗凝固療法などの治療を施行したら動脈硬化の進行を抑えることができるか、プロスペクティブに評価する必要があると考えられる。

## 海外留学体験講演Ⅱ

12月3日(水) 18:53 ~ 19:01

司会：磯橋 文秀 教授 (生化学)

すぎうら なおあき  
杉浦 直明 (生化学)

### 【研究のテーマ】

発生期脳で NMDA 受容体活性により発現制御される遺伝子群の探索

### 【研究の方法】

生後 0 日 (P0) の NMDA 受容体 R1 サブユニット欠損マウス脳幹より total RNA を単離し、cDNA マイクロアレイを用いて野生型マウスとの遺伝子発現パターンを比較し、発現に差異が見られる遺伝子を探索した。マイクロアレイによって同定された遺伝子の発現パターンをノ・ザンプロットティング、RNA プロテクション、in situ ハイブリダイゼーション法により確認した。また、同定された遺伝子の全長 cDNA をクローニングし、コードされる蛋白質の性状を解析した。

### 【研究の成果】

マイクロアレイ解析の結果 NMDA 受容体活性によって発現が抑制される遺伝子三種を同定した。narg1 は酵母 N 端アセチル化酵素のマウスホモログ、narg2, narg3 は新規遺伝子であった。これら三種の遺伝子の脳での発現はいずれも胎生期に高く、P0 で最大となり、その後急に減少する。また P0 脳では大脳基底核原基・脳室帯・臭球など神経細胞の生成が多い部位での発現が高い。

## 【本研究の将来への展望】

NMDA 受容体活性が神経細胞の分化・神経回路網のパターン形成を制御すること、その際に受容体下流の遺伝子制御が関与することが示唆されてきた。本研究によって同定された *narg1-3* 遺伝子がこれらの現象にどのような形で関与しているか興味を持たれる。また、*narg1* は哺乳類で初めて同定された N 端アセチル化酵素であり、蛋白質 N 端アセチル化の生理的機能の解明という観点からも興味深い。

## 海外留学体験講演Ⅲ

12月3日(水) 19:01 ~ 19:09

司会：尾崎 承一 教授（内科学；リウマチ・膠原病・アレルギー内科）

おかざき たかひろ  
岡崎 貴裕（内科学；リウマチ・膠原病・アレルギー内科）

## 1) 研究のテーマ

エピトープエンハンスメントを利用した次世代 HIV vaccine の開発研究

## 2) 研究の方法, 3) 研究の成果

これまでの HIV ワクチンは、ウイルスの全構造蛋白あるいはその一部をそのまま発現したものをワクチンの内容物として免疫し、その中に含まれる細胞障害性T細胞やヘルパー T 細胞及びB細胞が認識する抗原エピトープに対する免疫応答を誘導する事を目的として設計されている。しかし、必ずしも HIV が、ヒトの免疫応答を強力に誘導するように進化してきたという証左はない。講演者は、次世代 HIV ワクチン開発のなかで、特にウイルス排除に中心的な役割を果たしていると考えられている細胞障害性T細胞に対する抗原 (CTL epitope) に注目し、この epitope の一部のアミノ酸を別のアミノ酸に置換する事で、抗原性を変化させる事なく、CTL の誘導をより効率的に行う事ができる可能性、すなわち、CTL による認識パターンを変えることなく、MHC molecule に対する結合力を高めること (エピトープエンハンスメント) により、より効率良く且つ効果的な CTL を誘導する方法論の是非について、HLA-A2 transgenic mice (HHD mice) を用いて検討を行なった。その結果、HIV の中で極めて保存的部位にある逆転写酵素の CTL epitope のアンカー部位を、HLA-A2 との結合性の観点から、最適化させるようにそれぞれの場所を最適なアミノ酸に置換させる事により、抗原と HLA 分子の結合性を高め、抗原性を維持しながら、対象 CTL の誘導をより効率的にさせ得ることを、上記論文にて *in vitro* 及び *in vivo* で証明した。(Okazaki T. et al., J. Immunol., 2003, 171: 2548-2555)

## 4) 研究の将来への展望, 5) 他の領域での可能性

現在行われている様々な HIV vaccine でいまだ著効を示したものが報告されていない中において次世代の HIV vaccine 及び他の感染症に対するワクチン開発に大きく貢献する可能性をもち、さらには、この強化ワクチンの考え方は、癌ワクチンにも取り入れられようとしている。

## 海外留学体験講演Ⅳ

12月3日(水) 19:09 ~ 19:17

司会：木村 健二郎 教授（内科学；腎臓・高血圧内科）

つちだ ひろき  
土田 浩生（内科学；腎臓・高血圧内科）

## 研究のテーマ：

2 型糖尿病患者の平滑筋におけるインスリンシグナル蛋白である PI 3 の発現異常に対する検討-mRNA および蛋白レベルでの解析。

慢性心不全患者の平滑筋におけるインスリンシグナル蛋白の発現・機能活性障害に対する検討。お

よび運動トレーニングが及ぼす影響。

2型糖尿病患者のインスリンシグナル系に対するピグアナイド薬とチアゾリジン誘導体の効果。

#### 研究の方法：

2型糖尿病患者，および健常者から平滑筋を採取。平滑筋を homogenize し mRNA と蛋白を抽出し，インスリンシグナル蛋白である PI 3 の mRNA・蛋白発現を各サブユニット（P85，P55，P50）で測定・比較した。（semi-quantitative PCR 法および Western Blot 法）

慢性心不全患者および健常者から平滑筋を採取。蛋白サンプルを作成し，インスリンシグナル蛋白（IRS-1，Akt）の発現量を Western Blot 法により測定し比較した。また免疫沈降により分離した IRS-1 を用いて，IRS-1 associated PI 3-kinase activity を測定・比較した。

次に両群に運動トレーニングを行い，トレーニング後のブドウ糖利用を glucose insulin clamp 法にて測定。トレーニング前後で比較した。

再度平滑筋を採取しトレーニング後におけるインスリンシグナル系の変化を比較した。

2型糖尿病患者にピグアナイド薬（メトフォルミン）・チアゾリニン誘導体（ロシグリタゾン），およびプラセボを投与。

その後，全群から平滑筋を採取し，投与前後におけるインスリンシグナル系の変化について検討した。

#### 研究の成果

2型糖尿病患者の平滑筋において，インスリンシグナル蛋白の一つである PI 3 kinase の p85 サブユニットは mRNA レベルにおいて増加を呈した。

この増加は血漿インスリン濃度や血糖値レベルと正の相関を示した。

この研究から，2型糖尿病のインスリンシグナル障害が mRNA レベルにおいても存在することが証明された。

慢性心不全患者は耐糖能障害を有したが，インスリンシグナル蛋白（IRS-1，PI 3，Akt）レベルでの障害は認めなかった。

また，運動トレーニングによりインスリン感受性は改善を示したが，その機序としてこれらインスリンシグナル蛋白の発現増加・機能活性の亢進は認めなかった。

心不全における耐糖能障害は，インスリンシグナル系とは独立した機序により起こり，運動トレーニングによる効果はインスリンシグナルとは別の因子が考えられた。

現在研究進行中。

#### 本研究の将来への展望

インスリンシグナリング系は現在まで多く研究が行われ，メインストリームであるシグナル蛋白が解明されている。最終的には GLUT4 という糖輸送体のトランスロケーション起こしブドウ糖の細胞内輸送を起こすわけだが，インスリン以外にも運動刺激による別ルートのシグナルが存在する。

今後，2型糖尿病における筋肉内ブドウ糖利用の更なるメカニズムがこうした研究により解明されると思われる。さらには薬理学的背景（インスリン感受性改善薬などのメカニズム）や運動療法の効果についてをシグナルレベルで解明できれば，生理・薬理学的および臨床学的に大変意義があると思われる。本研究方法を用いて，他の領域で研究できないか

耐糖能障害は様々な疾患で生じ，インスリン感受性の低下が key player と考えられる。

慢性腎不全患者や高血圧患者においてもインスリン感受性の低下が存在すると考えられているが，シグナルレベルでの検討は報告がない。今後，腎臓・高血圧の分野において，運動療法や降圧薬によるインスリンシグナル系への影響を考えてみたい。

さらにはインスリンシグナルにとらわれずに様々な細胞内シグナルの変化，遺伝子・蛋白レベルでの

変化を総合的にとらえることで、基礎医学・臨床医学にかかわらず様々な病態・疾患に対してアプローチできるのではないかとと思われる。

## 海外留学体験講演V

12月3日(水) 19:17 ~ 19:25

司会：山口 晋 教授(外科学；消化器外科)

あさの たかゆき  
朝野 隆之(外科学；消化器外科)

### 1. 研究のテーマ

The PI 3-Kinase/Akt signaling pathway is activated in Pancreatic cancer cells and targets transcription factors NF B and c-Myc

### 2. 研究の方法

膵臓癌細胞株を PI 3-kinase, MEK, p70<sup>S6K</sup> kinase に対する inhibitor や, MMAC/PTEN で処理をし, PI 3-kinase assay, Immunoblotting などの手法を用いて, phosphatidylinositol 3-phosphate, phosph-Akt, Akt, phosph-GSK3, GSK3, phosph-ERK, MMAC/PTEN, c-Myc などの発現を調べた。また, NF B-binding probe を用いた Electrophoretic mobility shift assay, NF B/luciferase reporter や MYC-responsive M4/luciferase reporter を用いた Reporter assay も行った。さらに, 膵臓癌組織を使った Immunohistochemistry も行った。

### 3. 研究の成果

phosphoinositide 3-kinase (PI 3-kinase) とそのメディエーターである Akt が膵臓癌細胞で活性化され, そして glycogen synthase kinase-3 ( and ) がリン酸化されていた。PI 3-kinase の拮抗剤である LY294002 と tumor suppressor gene である MMAC/PTEN で細胞を処理すると Akt のリン酸化が抑制された。MMAC/PTEN においてそのシーケンス検索では異常が無いにも関わらず, いくつかの膵臓癌細胞株と, 膵臓癌組織 17 例中 12 例で, その発現が失われているか, あるいは明らかに抑制されていた。また, 膵臓癌細胞において PI 3-kinase が NF B 依存性遺伝子の発現に必要であり, MEK/MAP kinase と共に c-myc 発現の調節に関与していた。そして, PI 3-kinase が MYC のリン酸化を通して NF B 非依存性に c-myc の発現を調節していることも示した。PI 3-kinase 活性の抑制によりいくつかの膵臓癌細胞の分化が抑えられた。これらのことより, 膵臓癌細胞における持続的に活性化された PI 3-Kinase/Akt signaling pathway の重要な役割が示された。

### 4. 本研究の将来への展望

膵臓癌細胞および組織において, PI 3-Kinase/Akt signaling pathway が持続的に活性化されていること, そしてその重要性が本研究において解明された。しかし, PI 3-Kinase の活性化に関する signaling pathway は未だに全容が明になっていない。この PI 3-Kinase の活性化に関する signaling pathway のメカニズムを解明することによって, 現在なお有効な治療法が確立されていない膵臓癌に対して, その発生メカニズムおよび治療法を究明できる可能性を秘めていると考える。

### 5. 本研究方法を用いて, 他の領域で研究できないか

PI 3-Kinase/Akt signaling pathway は, 細胞の生存に関わる重要な因子である。この事を利用して膵臓癌以外の腫瘍においてその発現を調べることによって, 活性化されている腫瘍においてはその治療法の探求に十分貢献できることが期待される。

**第 I 群****12月3日(水) 19:25 ~ 19:49**

座長：菊地 慶太 助手（外科学；心臓血管外科），山本 仁 講師（小児科学）

**1. 機能的弁下狭窄の因子が大きいと考えられた閉塞性肥大型心筋症**

<sup>わたなべ よしゆき</sup>  
渡邊 義之，関 敦，木田 圭亮，藤田 禎規，三上 大志，井上 康二，柴本 昌昭，  
山内 正博，長田 尚彦，榊原 雅義，三宅 良彦（内科学；循環器内科）

症例は 59 歳，男性。労作時呼吸苦を主訴とし当院当科外来を受診。心臓超音波検査（UCG）にて左室内腔狭小化及び中隔優位の左室壁肥厚を認めた。

また，明らかな中隔壁肥厚に伴う器質的な左室流出路狭窄は認めなかったが M-mode で 83 mmHg と LVOT での圧較差（PG）を認めた。

閉塞性肥大型心筋症（HOCM）疑いにて心臓カテーテル検査を施行した。冠動脈には有意狭窄を認めず，左室造影では HOCM に伴う過収縮及び中隔壁肥厚からの器質的な左室流出路狭窄は指摘できなかった。

pigtail catheter を用いて左室内圧を心尖部より連続的に計測し，LVOT で約 70 mmHg の PG を認め，僧帽弁の収縮期前方運動（SAM）による機能的弁下狭窄が考えられた。

今回我々は中隔壁肥厚等に伴う器質的な流出路狭窄ではなく SAM による機能的弁下狭窄の因子が大きいと思われる HOCM の一例を経験した。若干の文献的知見を加え報告する。

**2. 腹痛で発症し，炎症性腸疾患が疑われた左房粘液腫の 15 歳女性例**

<sup>おおもり しんたろう</sup>  
大森 慎太郎，信岡 祐彦，川口 浩人，谷田部 博嗣，浜田 久美子，中村 俊夫  
（横浜市西部病院 内科学；総合診療内科）

症例は 15 歳，女性。主訴：腹痛。現病歴：平成 14 年 4 月上旬，腹痛，下痢，発熱が出現し，近医を受診。白血球数の増加，CRP の強陽性化を認め，急性腸炎の疑いで同医に入院となった。整腸剤と抗生物質の投与で，症状は軽快したが CRP の陽性所見と微熱が続くため，なんらかの炎症性腸疾患が疑われた。しかし腹部超音波検査，下部消化管造影検査，内視鏡検査のいずれにも異常は認められず，精査目的で当院を紹介受診した。血液検査所見では，CRP:6.9 mg/dl，赤沈：78 mm/hr と炎症所見を認めたほか，-グロブリンの増加を認めた。胸部エックス線写真上左房の拡大あり，心臓超音波検査で左房内に可動性の腫瘍性病変を認め，左房粘液腫と診断した。

本症例は，明らかな心症状がなく腹部症状と炎症所見を主症状としていたことから，当初炎症性腸疾患が疑われた。また特徴として患者が比較的若年であることが挙げられ，左房粘液腫の鑑別診断を考えるうえで示唆に富む症例と考えられた。

**3. 先天性第 XI 因子欠損症患者の帝王切開術に対する麻酔経験**

<sup>おばた ゆみ</sup>  
小幡 由美，和田 理菜，本多 泰子，磯村 朗子，立石 浩二，館田 武志（麻酔学）

症例は 38 歳，女性。29 歳時より先天性第 XI 因子欠損症と診断されていた。今回妊娠 20 週で低置胎盤と診断され妊娠 37 週にて帝王切開術が予定された。術前凝固系検査で第 XI 因子活性が 3.2 % と低下，aPTT が 70.4 秒（対照 30.3 秒）と延長していた。凝固異常があるため，脊椎麻酔を避け全身麻酔で麻酔管理を計画した。術中の大量出血を回避するため術前に FFP を 6 単位投与し，術直前の aPTT は 40.8 秒（対照 29.9 秒）と凝固能の改善が認められた。チアミラルル，ベクロニウムで麻酔を導入，気管挿管後 GOS にて麻酔を維持した。2698 g の児を娩出後（Apgar 8），GO-プロポフォルに麻酔を変更した。手

術時間 50 分，麻酔時間 90 分，出血量 1145 g で手術を終了した。術後経過に異常は認められなかった。凝固異常を合併する帝王切開術の麻酔管理では可能な限り術前から凝固能を改善する必要があると考えられた。

**総 会** **12月4日(木) 16:45 ~ 17:00**

**第Ⅱ群** **12月4日(木) 17:15 ~ 18:11**

座長：末松 直也 講師，岡本 一起 講師（生化学）

#### 4. CHO 細胞における変異型カリウムチャネルの発現

宇都宮 郁<sup>1</sup>，田口 恭治<sup>1</sup>，平田 和明<sup>2</sup>（<sup>1</sup>昭和薬科大学薬物治療学研究室，<sup>2</sup>解剖学）

##### 【目的】

K<sup>+</sup> チャネルは myokymia などの神経疾患に関与することが知られている。電位依存性 K<sup>+</sup> チャネルは 6 回膜貫通型であり 5 番目と 6 番目の間にイオンポアを形成する。我々はこの部分の点突然変異体を作製し，細胞内局在を解析した。

##### 【方法】

ラット Kv1.2 チャネル 鎖の遺伝子を変異体作製用のベクターに組み込んだ後，変異型 Kv1.2 チャネル遺伝子を作製し，発現ベクターに組み込んだ。これを CHO-K1 細胞に導入し，免疫染色とウエスタンブロットにより Kv1.2 の発現を確認した。

##### 【結果】

Kv1.2 の野生型および変異型蛋白（S356A，S360A，T383A，T384A）はウエスタンブロットにおいて約 60 kDa にバンドを示した。免疫染色により，野生型では Kv1.2 蛋白が細胞質全体に見られるが，S356A 変異体では核周辺に認められた。

##### 【考察】

自己免疫性の神経疾患で見られる自己抗体がイオンチャネルに結合することが知られており，変異型 Kv1.2 チャネルはその解析に有用である。また 356 番のセリンがチャネル蛋白の細胞内輸送に関与する可能性が示唆された。

#### 5. 薬物動態/薬力学解析の変動要因—薬物代謝酵素における遺伝子多型—

清水 万紀子<sup>1</sup>，瀧澤 誠<sup>2</sup>，松本 宜明<sup>1</sup>，平田 和明<sup>3</sup>  
（昭和薬科大学 <sup>1</sup>薬物動態学研究室，<sup>2</sup>数理科学研究室，<sup>3</sup>解剖学）

薬物動態/薬力学解析（PK/PD 解析）を行うことは，医薬品の開発，適正使用において重要と考えられている。薬物治療における変動要因のなかで，薬物動態に影響を与える因子には薬物代謝酵素の遺伝子多型が知られている。一般的に薬物は薬物代謝酵素によって，酸化，抱合され薬効を失う。この薬物代謝酵素の酵素能力には個人差があり，遺伝子型を特定することによって代謝能力を予測し，投与後の薬物血中濃度および薬効の変動要因の一つを明らかにし，個人にあった薬物投与計画を立てることが可能

になると考えられる。抱合酵素の一種であるフェノール硫酸転移酵素には遺伝的多型に基づく個体差が認められる。そこで、日本人におけるフェノール硫酸転移酵素の遺伝子多型の頻度を調べた。さらに大腸菌内発現系で得られたリコンビナント酵素を用い、遺伝子多型のある酵素の活性及び特徴について検討を行った。

## 6. 吸収促進剤としての一酸化窒素 (NO) 供与剤の前臨床評価

わたなべ よしてる  
渡辺 善照<sup>1</sup>, 近藤 昌夫<sup>1</sup>, 藤井 まき子<sup>1</sup>, 平田 和明<sup>2</sup> ( <sup>1</sup>昭和薬科大学薬剤学研究室, <sup>2</sup>解剖学 )

一酸化窒素 (NO) は、心血管系、神経系、免疫系などで、重要なレギュレーター又はエフェクターとして役割を演じているが、生体膜における薬物の透過について NO の関わりを研究した報告は少ない。演者らは、NO の生理作用を利用した新規の薬物吸収促進システムの開発を目的として、粘膜部位からの難吸収性薬物の透過に及ぼす NO の影響を検討し、ペプチド及び多糖体をモデル薬物に選択し前臨床的評価を行った。小腸、直腸及び鼻腔粘膜において、インスリン又は FITC - デキストランを単独で適用した場合には吸収されないが、NO 供与剤 (S-nitroso-N-acetyl-DL-penicillamine, SNAP) を併用すると SNAP 量に依存してインスリン及び FITC - デキストランの吸収が増大した。この場合、SNAP が共存しても組織傷害性は見られず、また SNAP に NO 消去剤を併用するとインスリン等の吸収の増大が著しく抑制されることから、NO 供与剤による吸収促進作用は細胞傷害に基づくものではなく、NO の生理作用によるものと推測される。

## 7. 光学活性 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 類の合成と神経保護作用の検討

さいとう としあき  
斉藤 俊昭<sup>1</sup>, 堀口 よし江<sup>1</sup>, 平田 和明<sup>2</sup> ( <sup>1</sup>昭和薬科大学薬品化学研究室, <sup>2</sup>解剖学 )

テトラヒドロイソキノリン (TIQ) 類はパーキンソン病 (PD) との関係が数多く報告されており、ドパミン神経毒として TIQ (1), Sal (2) や 1-BnTIQ (3) などが、神経保護作用を有する TIQ として (R)-1-MeTIQ (4) が指摘されている。他方で Dep (5) に代表されるプロバギルアミン類は、神経保護作用を有することが報告されている (Fig. 1)。

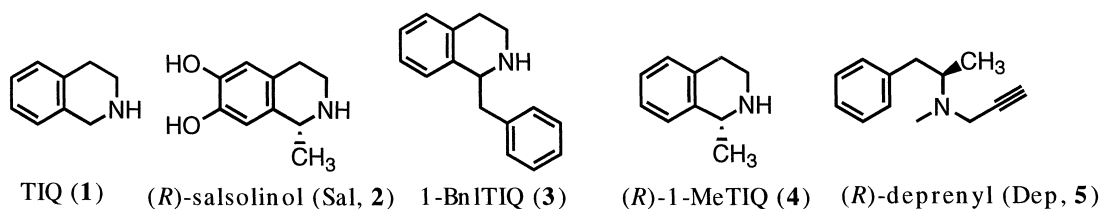


Fig. 1

今回、Dep (4) と TIQ の構造類似性に着目し、光学活性 3-MeTIQ 誘導体の合成と PC12 細胞を用いたドパミン神経毒 MPP<sup>+</sup> に対する神経細胞保護作用の検討を行った (Fig. 2)。



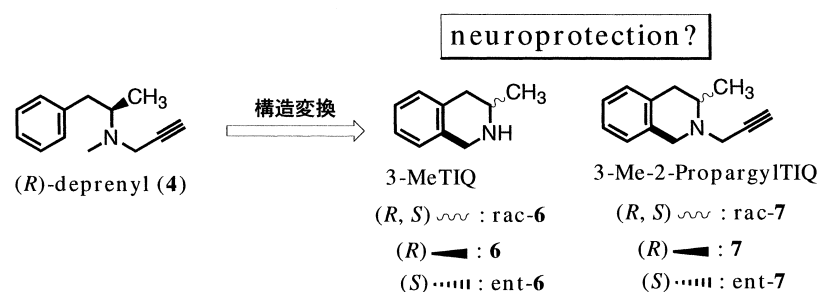
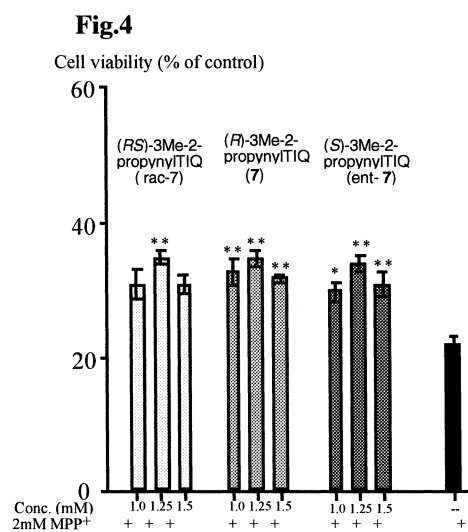
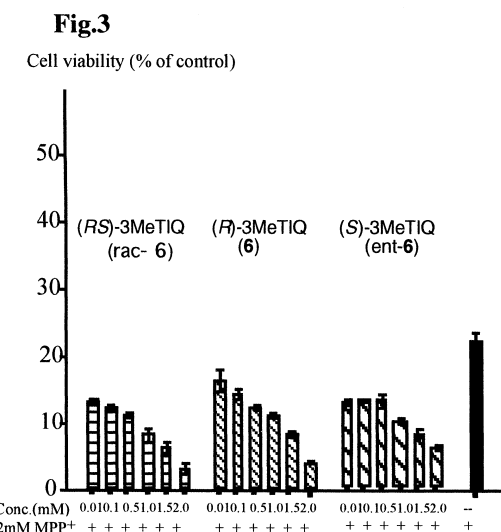


Fig. 2

その結果, プロパギル基を持たない6はMPP<sup>+</sup>の細胞毒性に対して保護作用を示さなかったが, プロパギル基を有する7ではDep(4)と同程度の保護作用を示した。また, これらの化合物の光学異性体間で明確な作用の差異は認められなかった。(Fig. 3, 4)



## 8. 新規転写因子 ZFH4 (zinc finger homeodomain 4) の研究

さかた のぶお  
坂田 宣夫<sup>1</sup>, 平田 和明<sup>2</sup> ( <sup>1</sup>昭和薬科大学学生化学研究室, <sup>2</sup>解剖学 )

ZFH4はzinc fingerも合せ持つ新規なホメオドメインプロテインで, 脳, 筋肉の分化に関与している可能性があるが, その役割は明らかになっていない。我々はマウス ZFH4 及びヒト ZFH4 cDNA の塩基配列を決定し, ZFH4 プロテインは約 3500 アミノ酸からなり, 22 個の zinc finger と 4 個の homeodomain を持ち, もっとも類縁のタンパク質は ATBF1 (AT-motif binding factor 1) である事が明らかになった。最近, ZFH4 と Congenital Bilateral Ptosis (先天性両側性眼瞼下垂症) との関連が疑われる一症例が報告された。今回 ZFH4 及び ATBF1 についての研究を紹介させていただきます。なお, 多くの共同研究者の方々のお名前はその都度紹介させていただきます。Sakata, N., K. Hemmi, et al. (2000). Biochem. Biophys. Res. Commun., 273, 686-93.

## 9. 電解殺菌と電解機能水

かんざき やすし  
神崎 愷<sup>1</sup>, 小林 茂樹<sup>1</sup>, 千葉 良子<sup>1</sup>, 鈴木 恵子<sup>1</sup>, 平田 和明<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>昭和薬科大学薬品分析化学研究室, <sup>2</sup>解剖学)

近年電解水の持つ固有の機能を「電解機能水」と称して多くの研究が報告されている。また電解機能水の医療への応用も活発になりつつある。塩化物イオンを含む水溶液を電気分解すると、陽極では次亜塩素酸ナトリウムや塩素を含む酸性の電解水が生成する。この溶液は殺菌力に富むことから、飲料水やクーリングタワーの殺菌、医療現場では内視鏡の殺菌、MRSA 対策、歯科治療後の患部の殺菌などに効果を発揮しつつある。本講演では先ず、パラジウム被覆カーボン繊維電極を用いた高性能電解殺菌装置の殺菌効果について、殺菌能と殺菌のメカニズムを報告するとともに、医療現場で殺菌に用いられている強酸性電解水の殺菌効果や問題点を明らかにし、殺菌剤を使わないことによる二次汚染のない殺菌装置の開発について報告する。

## 10. 微弱な $\gamma$ ・ $\beta$ 線による環境試料中の放射能の評価

ひろい とまこ  
廣井 朋子<sup>1</sup>, 立浪 忍<sup>2,1</sup>, 桑原 理恵<sup>1</sup>, 増田 陽子<sup>1</sup>, 神山 広司<sup>1</sup>, 松井 宏晃<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>大学院附属アイソトープ研究施設, <sup>2</sup>教育文化部門医学統計学)

環境放射能の簡便な評価方法として、 $\gamma$ 線による全放射能測定と  $\beta$ 線測定との相関分析法を検討したので報告する。

環境試料は本学中の4地点から土壌 143~204 g (wet weight) を採取した。原子核崩壊により  $\beta$ 線あるいは  $\gamma$ 線を放出する  $^{40}\text{K}$  に着目し、 $\beta$ 線を高分解能 Ge (Li) 検出器で測定した。同時に、全  $\beta$ 線の測定を2型のカウンタで行って、計数の相関を解析した。 $^{40}\text{K}$  の絶対測定値は、土壌と同形状の容器に封入した塩化カリウム試薬の放射能から計算した。

以上により測定した結果、本学の土壌試料中の放射能は主として  $^{40}\text{K}$  であり、1 g 中の含有量は 0.06~0.31 Bq であった。

微量な放射性能の測定には、通常熟達した化学処理を必要とし、迅速性と低コストは期待できない。今回の方法は簡便であり、多量な試料を早急に評価することが必要となる汚染事故や、放射性施設の移転や閉鎖に伴う環境評価に有効となろう。

## 海外留学体験講演VI

12月4日(木) 18:11 ~ 18:19

司会：三宅 良彦 教授 (内科学；循環器内科)

さめじま ひさのり  
鮫島 久紀 (内科学；循環器内科)

### 心不全患者における QT 変動

#### ①研究のテーマ

心不全患者は致死性不整脈による突然死のハイリスク群であり、致死性不整脈の発現には再分極異常の関与が指摘されている。1心拍ごとのQT間隔の変動指数 (QTVI) を再分極異常の指標とし、拡張型心筋症患者 (DCM) と健常者における QTVI の差異を検討した。

#### ②研究の方法

対象は DCM 患者 83 名、健常者 60 名。安静時 12 誘導心電図を記録し、コンピュータ解析をすること

により QTVI を算出し、また QT dispersion も求めた。心臓超音波検査からは左室駆出率 (EF) を求めた。

### ③研究の成果

QTVI は健常者に比べ有意に DCM 患者で高値を示し、また NYHA の重症度と相関した。QTVI は EF と相関しなかった。QT dispersion は両群間で差を認めず、QTVI と QT dispersion の相関も認めなかった。DCM 患者では QT 間隔の変動が健常者に比べて大きく、NYHA の重症度とも相関を認める結果となった。DCM では再分極の不安定さが存在することが証明された。

### ④本研究の将来への展望

QTVI は再分極異常の新しい指標であり、心拍変動に対する QT 変動の比と定義される。方法論として QT dispersion とは異なる。自律神経の影響も受けるが、tilt を用いた研究結果からはその要素は単一ではないと考えられる。今回の研究は、直接的に不整脈と再分極異常を関連させているものではないが、今後致死性不整脈との関連についての研究をすすめ、不整脈の予知につなげたいと考えている。

### ⑤本研究方法を用いて、他の領域で研究できないか

虚血性心疾患に対する非侵襲的検査には、運動負荷試験や核医学的検査がある。しかし、その sensitivity には限界がある。虚血中に本指標が変化すると報告もあり、新しい虚血の評価法となる可能性がある。

## 海外留学体験講演Ⅶ

12月4日(木) 18:19 ~ 18:27

司会：太田 智彦 講師（外科学；乳腺・内分泌外科）

西川 徹<sup>1</sup>, Feng Bai<sup>2</sup>, Yue Xiong<sup>2</sup> ( <sup>1</sup>外科学；乳腺・内分泌外科,

<sup>2</sup>Lineberger Comprehensive Cancer Center, The University of North Carolina at Chapel Hill )

ノックアウトマウスモデルを用いた細胞周期関連蛋白 CDK インヒビターおよび多発内分泌症候群の原因遺伝子 *menin* の解析

### 〈研究のテーマ〉

多発内分泌腫瘍症候群 1 型 (MEN1) の原因遺伝子 *menin* は 1997 年に報告されて以来、未だ腫瘍の発生機序については解明されていない。また、細胞周期関連蛋白 CDK インヒビターである p18 と p27 の double knockout mice は、MEN1 に類似した腫瘍を発生することが報告されている (Molecular And Cellular Biology, 20, 6147. 2000)。

以上より *menin* と CDK インヒビターが同一上のカスケードである可能性が考えられた。

### 〈研究の方法〉

p18/*menin* および p27/*menin* の double knock out mice を作成し、その機能的相互関係を病理組織学的に解析した。また、*menin* の細胞周期に及ぼす影響を解析するために MEFs (Mouse Embryonic Fibroblasts) を作製し、flow cytometer を用いた解析を準備した。

### 〈研究の成果〉

NIH のグループによる報告にて *menin*<sup>-/-</sup> マウスは胎生致死であることがすでに報告されている。今回 p18<sup>-/-</sup>/*menin*<sup>-/-</sup> および p27<sup>-/-</sup>/*menin*<sup>-/-</sup> は同様に胎生致死であり、CDK インヒビターによる rescue は認められなかった。p18<sup>-/-</sup>/*menin*<sup>+/-</sup> マウスは 6 か月、p27<sup>-/-</sup>/*menin*<sup>+/-</sup> マウスは 3 か月と早期に下垂体癌の発生を認めた。13 か月までにその他の内分泌臓器の悪性腫瘍発生は認めなかった。また、MEFs は作成中に帰国となったため現在は共同研究者が作製、解析中である。

### 〈本研究への将来への展望〉

多発内分泌腫瘍症候群の原因遺伝子は同定されているが、未だその遺伝子による腫瘍の発生機序は解

明されていない。今回の研究により細胞周期関連蛋白との何らかの関わりが示唆されたため、今後さらに分子生物学的解析を行うことにより、疾患の発生機序および治療の解明につながる可能性が考えられた。

本研究方法を用いて、他の領域で研究できないか

細胞周期関連蛋白は多種にわたるが、腫瘍の発生に関わるものもあり、家族性腫瘍や原因遺伝子の判明している疾患の解析に、ノックアウトマウスを用いることによりどの分野の疾患の解析に本研究方法は使用可能と考えられる。

## 海外留学体験講演Ⅷ

12月4日(木) 18:27 ~ 18:35

司会：林 龍男 教授（外科学；脳神経外科）

おしお こうたろう  
大塩 恒太郎（外科学；脳神経外科）

### 1. 研究のテーマ

促進性水輸送膜蛋白アクアポリン（AQP）の中樞神経系での発現と役割についての研究

### 2. 研究の方法

（ア）中樞神経系，特に脊髄における AQP の発現につき RT-PCR，western blotting，免疫染色を用い，遺伝子と蛋白の発現，蛋白の局在を研究。（negative control としてアクアポリンノックアウトマウスを用い optimized study とした。）

（イ）（ア）の結果得られた，AQP1 の疼痛に関する感覚神経での発現につき，ノックアウトマウスを用いた pain behavior test の施行。

（ウ）同じく choroid plexus の apical membrane に発現する AQP1 の，髄液産生に対する役割の検討。マウスの髄液産生量，または頭蓋内圧の測定法を確立し，wild type mice と AQP1 knock out mice のデータを比較検討した。

### 3. 研究の成果

（ア）AQP1 が脊髄後角の lamina 1 & 2 の c-fiber，A delta-fiber における AQP1 の発現を明らかにし，vanilloid receptor 1（VR1）と類似して chemical pain，heat pain の伝達に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

（イ）AQP1 deletion は髄液産生には 20-25 % と予想に反し少ない影響を与えるのみであった。また，AQP1 deletion は髄液吸収には差を認めなかった。一方で頭蓋内圧には 55 % の低下を認めた。両群に凍結損傷を作成したが，頭蓋内圧の上昇に優位な差を認めた。以上のことより，頭蓋内圧亢進に対する治療の target としての AQP1 の可能性が強く示唆された。

### 4. 本研究の将来への展望

現在に脳損傷を代表とする脳浮腫の病態への AQP の役割を検討するべく実験計画中。今後 AQP inhibitor，RNAi の投与効果の検討でさらに AQP の重要な役割についての研究を進めて行く。

### 5. 本研究方法を用いて、他の領域で研究できないか？

水は、体内において最も普遍的な分子であり、様々な生理現象に関与しているため、水の移動によって起こる病態は、全身に多数見られ、その治療のターゲットとして AQP は様々な可能性を持っていると考えられる。また、人における AQP の役割はまだ発現についても十分に分かっていないことが多数あり、各分野にてもっと研究されるポテンシャルを持っていると考えられる。

## 海外留学体験講演区

12月4日(木) 18:35 ~ 18:43

司会：山中 郁男 教授（麻酔学）

すみくら ひろゆき  
角倉 弘行（麻酔学）

## Center for Sensory-Motor Interaction での留学経験

## ①研究テーマ

「カプサイシンおよびメリチンにより誘発される2次性痛覚過敏（特に熱刺激に対する痛覚過敏）の特徴とその機序に関する研究」

## ②研究の方法

ヒトのボランティアにカプサイシン（トウガラシの主成分）あるいはメリチン（ハチ毒の主成分）を皮内注射することによりその周囲に2次性痛覚過敏領域が誘発される。我々はこれらのモデルを用いて、熱刺激に対する2次性痛覚過敏の特性を詳細に観察し比較することにより、ニューロパシックペインの機序を解明しようと試みた。

## ③研究の成果

カプサイシンにより誘発される熱刺激に対する2次性痛覚過敏（Secondary Heat Hyperalgesia; SHH）を様々な熱刺激装置を用いて調べ、カプサイシンにより誘発されるSHHは中枢性の機序によるものと末梢性の機序によるものの2種類が存在する可能性を示した。一方メリチンは中枢性のSHHは誘発しないが炎症によると思われる末梢性のSHHを誘発することを示した。従ってカプサイシンで誘発されるSHHの特徴からメリチンで誘発されるSHHの特徴を除外することにより、中枢性のSHHの特徴を抽出することが可能であることが示唆された。

## ④将来の展望

慢性疼痛のなかでもニューロパシックペインは、日常の臨床においてもその治療が困難で多くの患者さんが痛みを苛まれている。今回の研究はニューロパシックペインの多様な病態をカプサイシンモデルとメリチンモデルで比較することにより説明することが可能であることを示している。今後ニューロパシックペインの機序を解明することにより、有効な治療法の開発および選択が可能になることが期待される。

## ⑤他の研究への応用

今回の一連の研究はヒトボランティアで行われたが、慢性疼痛に悩む患者さんでの臨床研究を行うことにより、さらなる成果が得られることが期待できる。

## 参考文献

1. Spatial and temporal profiles of flare and hyperalgesia after intradermal capsaicin. Sumikura H, Andersen OK, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Pain. 105(1-2): 285-91. (2003)
2. A comparison of hyperalgesia and neurogenic inflammation induced by melittin and capsaicin in humans. Sumikura H, Andersen OK, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Neurosci Lett. 337(3): 147-50. (2003)
3. MAC reduction after intrathecal coadministration of GABA(A) agonist and glutamate antagonist in rats. Sumikura H, Arendt-Nielsen L. J Anesth. 17(2): 92-7. (2003)
4. From pain research to pain treatment: Role of human pain models. Arendt-Nielsen L, Sumikura H. J Nippon Med Sch. 69(6): 514-24. (2002)
5. Secondary heat hyperalgesia detected by radiant heat stimuli in humans: effect of stimulus intensity and duration. Miyazawa A, Sumikura H, Yusel A, Andersen OK, Arendt-Nielsen L. (Submitted for Somatosensory Motor Research)
6. Secondary heat hyperalgesia induced by melittin in humans. Sumikura H, Andersen OK, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. (Submitted for Pain)

**第Ⅲ群****12月4日(木) 18:43～19:47**

座長：熊谷 晶子 助教授（生化学），小坂橋 靖 教授（小児科学）  
 星 恵子 助教授（難病治療研究センター），岡田 智幸 講師（耳鼻咽喉科学）  
 相馬 良直 助教授（皮膚科学）

**11. 第1学年における情報教育の現状と医学教育への効果について**

<sup>たまい</sup> 玉井 幸恵，<sup>さちえ</sup> 熊谷 晶子，磯橋 文秀（生化学）

生化学教室では，特色ある教育研究（H9～12年度）の補助を受け，実習室の学生用PC56台と研究室PC（サーバ，機器接続等）を光ファイバー接続したシステムを構築し，第2学年の「生化学・分子生物学実習」に活用してきた。本システムは，「生化学実習」の他H11～13年度の第1学年「情報科学」のPC実習，（週2時間，半数の交互学習）にも利用された。本システム導入後，生化学実習レポートのワープロでの作成率は，年々上昇しH14年度は約50％に達した。しかし，カリキュラム改変により，情報教育がなされなかった今年の第2学年の「内分泌・代謝・栄養実習」（担当生化学）のレポートワープロ率は，20％前後であった。また，実習でのデータ処理もPC操作に慣れない者が多く，学生の希望により，PC実習補講（17名，2回）を行った。情報教育前と，生化学実習後のアンケート結果を報告する。また，平成15年度医療総論コース「情報処理」についても触れたい。

**12. メディカルサポートセンター（MSC）の役割**

<sup>まつおか</sup> 松岡 博光<sup>1</sup>，<sup>ひろみつ</sup> 小坂橋 靖<sup>2</sup>，菅田 文彦<sup>3</sup>，菅野 節夫<sup>4</sup>，坪田 由紀子<sup>5</sup>  
 大橋 義治<sup>6</sup>，井上 ふみ子<sup>7</sup>，戸田 和正<sup>8</sup>  
 （<sup>1</sup>外科学；一般外科，<sup>2</sup>小児科，<sup>3</sup>内科学；リウマチ・膠原病・アレルギー内科  
<sup>4</sup>MSC（事務長），<sup>5</sup>MSC（医療福祉相談チーフ），<sup>6</sup>MSC（ベッドコントロールチーフ）  
<sup>7</sup>MSC（看護相談チーフ），<sup>8</sup>MSC（栄養相談チーフ））

【目的】地域に根付く大学病院を具体化していく事は，市民が地域全体で健康管理が行える環境作りと考える。具現化して行くにあたり色々な局面での対応が出来るマトリックス的組織を院内に整備した。センター内に集約された情報，地域連携部門等の紹介患者などの基本情報，紹介元医療機関情報やソーシャルワーカー業務の相談情報，ネットワーク情報，同様に看護相談情報，栄養相談情報より病院の抱えている特徴と課題を総体的に把握し整理する事で，細かい連携や院内の各部署との調整の必然性がわかる。このセンターの役割を検討した。【結果：経過】紹介患者数の推移について平成15年4月から過去最高値を示した。（4月：2099件，5月：2142件，6月：2238件，7月：2324件）診療科別紹介患者数推移や各診療科および病棟別在院患者数の推移には特異性はなかった。【結語】総合的に院内の調整と地域医療機関との多面的役割を持ったセンターの存在は，安心して人が暮らせる社会作りと医療機関の役割を鮮明にしていく働きがある。特定機能病院の地域医療への関わりは今後包括医療の導入に伴って送り出す連携が重要と考えメディカルサポートセンターの役割は大きいと考えられる。

### 13. 転院支援調査報告

MSC <sup>ふくだ</sup> 福田 <sup>うい</sup> 羽衣<sup>1</sup>, 坪田 由紀子<sup>1</sup>, 佐藤 千秋<sup>1</sup>, 石川 慶子<sup>1</sup>  
 松岡 博光<sup>2</sup>, 菅田 文彦<sup>3</sup>, 小坂橋 靖<sup>4</sup>  
 ( <sup>1</sup>ソーシャルワークセクション, <sup>2</sup>外科学; 一般外科  
<sup>3</sup>内科学; リウマチ・膠原病・アレルギー内科, <sup>4</sup>小児科学)

退院支援の内転院(施設入所も含む)は, ソーシャルワーカーの主要な業務の一つである。転院支援とは, 患者・家族の生活の再設計支援と適正な入院期間内に療養の場をコーディネートすることである。しかし, 療養型病院への転換を図る病院が多い昨今, 適切な機関への早期転院には困難なことも多い。早期転院には入院と同時程度からの早期支援開始が望ましいとされている。当院の転院支援を調査・分析したので報告する。

[調査対象] 2003年1月1日から9月30日に, 転院を依頼された21診療科の145事例 [調査結果] 転帰は転院76%, 死亡退院17%, 自宅退院7%であった。医療依存度が高い, 転院に納得していない等は早期依頼でも転院までに長期間要していた。有料施設を利用できる状態, 医師の積極的な協力が得られた等は短期間で転院していた。 [結語] 依頼から1ヶ月以内に転院した事例の内, 入院から20日以内の依頼は47%, 20日以上経過後の依頼は53%であった。診療科による差異はあるものの, 早期転院は早期依頼によるとは言えないことがわかった。

### 14. 皮膚筋炎/多発性筋炎に合併する間質性肺炎の肺小葉内の線維化病変と予後予測の解析

<sup>やまさき</sup> 山前 <sup>まさおみ</sup> 正臣, 山崎 宜興, 山田 秀裕, 尾崎 承一  
 (内科学; リウマチ・膠原病・アレルギー内科)

目的: 多発性筋炎/皮膚筋炎に合併した間質性肺炎患者の肺組織所見より予後予測が可能かを検討した。  
 方法: 進行性間質性肺炎を合併し, 胸腔鏡下肺生検を行った13例のうち, diffuse alveolar damageと診断された1例をのぞいた12例を対象とし, H-E染色およびelastica van Gieson's染色を行った標本を半定量的にスコアリングし, 解析をおこなった。

結果: 12例中7例は免疫抑制療法を行うことで, 間質性肺炎の改善を認めた。残りの5例は免疫抑制療法には反応せず, 呼吸不全の進行を認めた。治療反応群と未反応群の間にはNSIPの亜群に差はなく, またリンパ球浸潤, fibroblast foci, 線維化の程度, II型肺胞上皮細胞の過形成, 小葉間隔壁の浮腫, リンパ濾胞にも差はなかった。一方, 肺小葉内の線維化の局在を検討したところ, 治療反応群では全例びまん性の分布をしていたが, 治療未反応群では全例分節状の分布であった。

結語: 肺小葉内の線維化病変の分布は予後予測因子として有用であると考えられた。

### 15. 皮膚筋炎/多発性筋炎の重要臓器病変と長期予後の解析

<sup>やまさき</sup> 山崎 <sup>よしおき</sup> 宜興, 山田 秀裕, 大久保 道子, 山前 正臣, 尾崎 承一  
 (内科学; リウマチ・膠原病・アレルギー内科)

目的 皮膚筋炎(DM)/多発性筋炎(PM)に合併する重要臓器病変, 長期予後の比較を行う。対象と方法 1984年から2002年までに当科を受診し, DM/PMと診断された症例, 136例を対象とした。DMはその亜型であるamyopathic DM(ADM)を別に解析した。DM/PMはBohn&Peter, ADMはSontheimerの診断基準を用いた。結果 ADM15例, DM70例, PM51例の平均年齢は52.9歳で, 平均観察期間は118ヶ月であった。間質性肺炎(IP)はADM9例(60%), DM39例(56%), PM26例

(51%)で認められた。悪性腫瘍はADM 3例(20%), DM 19例(27%)に対し, PMでは僅かに4例(8%)のみに認められた( $P < 0.05$ )。IPは悪性腫瘍非合併例にて有意に高率に認められた(28% vs. 12%,  $p < 0.05$ )。心不全はADM 2例(13%), DM 5例(7%), PM 6例(12%)であった。5年生存率はADM 56%, DM 71%, PM 81%であり, ADMとDMを合わせると, 生存率はPMで有意に良好であった。主たる死因はADM, DMでは, IP, 悪性腫瘍であったのに対し, PMでは心不全であった。結論ADMはDMと臨床像が類似していた。IPや悪性腫瘍に加え, 心不全が主たる死因の一つであると考えられた。

## 16. Behcet病の神経合併症の臨床的および神経放射線学的検討

本間 裕子<sup>1</sup>, 矢崎 俊二<sup>1</sup>, 大島 淳<sup>1</sup>, 高橋 洋一<sup>1</sup>, 松田 隆秀<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>内科学; 神経内科, <sup>2</sup>総合診療内科)

[目的] Behcet病の神経合併症について臨床的および神経放射線学的検討をおこなった。[方法] 当院に入院してBehcet病と診断された患者223例について, 神経合併症の有無をretrospectiveに調査して, 1. 神経症状合併の有無による臨床背景の相違, 2. 合併した神経症状, 3. 神経症状合併例の画像診断所見を分析した。[結果] 神経症状を合併した症例は30例(13%), 合併しない症例は193例あった。合併した神経症状は, 中枢神経症状が27例(90%), 筋症状が2例, 脊髄炎が1例。頭痛が多く, めまい, 複視などの脳幹症状は少なく, 小脳症状なし。神経症状合併例の画像診断所見の病変の部位は, 橋25例, 中脳12例, 視床12例, 大脳白質12例が主だった。[結論] 神経Behcet病の病巣は脳幹に多いが脳幹症状は少なく, 頭蓋外の神経症状もまれに出現する。

## 17. 当科におけるGuillain-Barré症候群の診断と治療 2000～2002年度(3年間)の検討

矢崎 直子<sup>1</sup>, 加藤 順一<sup>1</sup>, 本間 宏之<sup>1</sup>, 国香 尚也<sup>1</sup>, 山田 浩史<sup>1</sup>, 真木 二葉<sup>1</sup>  
本間 裕子, 佐々木 直, 平山 俊和, 杉原 浩, 矢崎 俊二, 高橋 洋一  
(内科学; 神経内科)

Guillain-Barré症候群は, 急性発症の四肢筋力低下と腱反射消失を主徴とする自己免疫性末梢神経疾患である。ガングリオシドに対する抗体が発見され, 臨床像に大きな変化がみられている。我々は2000～2002年度の3年間に入院したGuillain-Barré症候群患者21例における臨床症状, 検査所見, 治療, 予後について検討した。男性17例, 女性4例。前駆症状は呼吸器症状が多く, 次いで消化器症状であった。症状の重症度(Hughesの機能尺度)分類ではgrade 1が5例, grade 2が1例, grade 3が9例, grade 4が4例, grade 5が2例であった。初回髄液検査の蛋白は $51.3 \pm 9.2$  mg/dlであった。治療は血漿交換療法, 免疫グロブリン大量療法が選択され, 重症例は併用療法が施行された。抗ガングリオシド抗体は早期診断に有用で, 脱髄型や軸索型の鑑別は予後予測に重要な意義を有していた。



## 18. メラノサイトの分化における紫外線の影響： マウス神経冠細胞と神経冠由来細胞株における検討

保坂 恵理<sup>ほさか えり</sup>，相馬 良直<sup>あいま りょうちく</sup>，河 陽子<sup>か ひろこ</sup>，神永 博子<sup>かみなが ひろこ</sup>，大隅 佳代子<sup>おほぐさ けいよ</sup>，大岡 志穂<sup>おほおか しほ</sup>  
渡部 秀憲<sup>わたべ ひでお</sup>，伊東 優<sup>いとう ゆう</sup>，村上 富美子<sup>むらかみ ともみこ</sup>，溝口 昌子<sup>みぞぐち まさこ</sup>（皮膚科学）

後天性真皮メラノサイトーシス（ADM）の紫外線（UV）の原因的役割を検討するため，マウス神経冠細胞培養系（NCC）と，NCC由来のKIT陽性細胞株のチロシナーゼ陽性細胞株 NCCmelan5 とチロシナーゼ陰性細胞株 NCCmelb4 でメラノサイトの増殖と分化に与える UV の影響を調べた。マウス神経冠細胞培養系では UV 照射後の KIT 陽性細胞数と DOPA 陽性細胞数に有意差はなかった。

NCCmelan5 では UV によるチロシナーゼ活性が抑制され，NCCmelan5 と NCCmelb4 の UV による KIT の発現は減少した。UV はマウス NCC の機能を亢進するよりも抑制することを示唆し，ADM の発症には， $\alpha$ -MSH や endothelin-1 などのメラニン生成亢進サイトカインが間接的に働く可能性があると思われる。

## 閉会の辞

医学会学術集会委員会委員長：磯橋 文秀 教授（生化学）

【会場担当教室】 内科学；血液・腫瘍内科  
内科学；リウマチ・膠原病・アレルギー内科  
外科学；一般外科

### 【学術集会委員会】

委員長：肥塚 泉  
委員：長田 博昭・磯橋 文秀・山内 博・高桑 俊文  
守屋 仁布・高橋 洋一・松下 和彦・岡田 智幸

