

第332回 昭和大学学士会例会（医学部会主催）

日 時 平成28年8月27日（土） 13時～15時44分
場 所 昭和大学1号館7階講堂
担 当 衛生学公衆衛生学講座（公衆衛生学部門）
内科学講座（リウマチ・膠原病内科学部門）

1. 喫煙が肺癌における腫瘍内 Thymidylate synthase 活性に与える影響（学位乙）

昭和大学大学院医学研究科外科系外科学（呼吸器外科学分野）専攻

植松 秀護

昭和大学医学部外科学講座（呼吸器外科学部門）

北見 明彦, 佐野 文俊
大橋 慎一, 林 祥子
鈴木 浩介, 神尾 義人
新谷裕美子, 南方 孝夫
大 島 穰, 氷室 直哉
富田 由里, 片岡 大輔
山本 滋, 鈴木 隆
門倉 光隆

【背景】Thymidylate synthase（以下TS）はDNA合成の律速酵素である。TSはがん細胞の活動性との関係性が示されており、TS阻害薬の治療を行った非小細胞肺癌の症例のうち、TS活性が低い症例では経過が良好であることが報告されている。本研究では、肺癌における腫瘍内TS活性と喫煙の関係について検討を行った。

【方法】昭和大学呼吸器外科で原発性肺癌手術を行った113例を対象とした。手術検体の薄切切片からRT-PCRを用いてTSのmRNAの発現量を測定し、TS活性と喫煙量の関連性を分析した。

【結果】対象のうち腺癌が88例（喫煙歴あり35例）で、扁平上皮癌が45例（喫煙歴あり43例）であった。喫煙歴のある患者における喫煙量の中央値は、腺癌45 pack-yearsで、扁平上皮癌50 pack-yearsであった。喫煙者腺癌に比べて、喫煙者扁平上皮癌のTS活性は明らかに高値であった（ $p = 0.0274$ ）。喫煙者腺癌において、喫煙量が45 pack-

years未満の患者に比べ、45 pack-years以上の患者のTS活性は高値であった（ $p = 0.0187$ ）。腺癌全体では、喫煙歴の有無でのTS活性の差はみられなかった。また喫煙者扁平上皮癌において、喫煙量50 pack-years以上と未満の間にTS活性の差はみられなかった。

【結語】原発性肺腺癌患者において、喫煙量によってTS活性が高値であることを予測できることが示された。

2. 変形性膝関節症患者のA disintegrin and metalloproteinase 10（ADAM10）発現について（学位甲）

昭和大学大学院医学研究科外科系整形外科学専攻
山村 亮¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部整形外科学講座

²⁾ 昭和大学医学部内科学講座（リウマチ・膠原病内科学部門）

磯崎 健男²⁾, 豊島 洋一¹⁾

笠間 毅²⁾, 稲垣 克記¹⁾

【目的】A disintegrins and metalloproteinase (ADAM) familyは21種類が同定されており、Osteoarthritis (OA) や Rheumatoid Arthritis (RA) の病勢に密接な関係があることが分かってきた。これまでOA軟骨に関連した報告は数例あるものの、OA滑膜線維芽細胞に関連する報告は少ない。今回、滑膜線維が細胞でのADAM-10発現調節とその機能解析を行った。

【方法】1) 正常(NL)血清($n = 29$)とOA($n = 16$)血清中のADAM-10濃度をELISA法にて測定した。2) NL患者とOA患者の滑膜線維芽細胞を炎症性cytokine (TNF- α)で刺激後にWestern

blotting を施行し、ADAM-10 発現の差を検討した。
3) NL 患者と OA 患者の関節組織より分離培養した組織・細胞での ADAM-10 発現を免疫染色法で検討した。

【結果】1) OA 血清中の ADAM-10 は NL に比して有意に高値であった。(579 ± 84 pg/ml and 97 ± 26, respectively, P < 0.05) これは年齢・性別・体重・body Mass Index・既往歴には関連性はなかった。さらに OA 血清での発現レベルは Kellgren-lawrence grading scales (K-L) で grade が上がると増加する傾向にあったが、grade IV では II-III 群に比較して低い傾向にあった。2) OA 滑膜線維芽細胞において、TNF- α 刺激により Western blotting を行ったところ、非刺激細胞よりも ADAM-10 発現が顕著であった。3) 滑膜組織・細胞ともに、正常よりも OA で ADAM-10 発現が観察可能であった。

【結論】ADAM10 が OA 血清と滑膜に発現しており、さらに正常に比較して高く発現していることが判明した。これは変形性膝関節症に ADAM-10 が不利に働いていることを示唆している。また、ADAM-10 は TNF- α 刺激下で滑膜組織に強く発現を認めており、ADAM-10 が炎症性 cytokine によって惹起されていることを示している。これらの結果は、OA と ADAM-10 との関連性が高く、細胞の増殖や炎症惹起に重要な役割であることを示している。今後、ADAM-10 を抑制することが可能となれば、OA の発症や進行に対抗できるかもしれない。

3. ヒト副甲状腺ホルモン誘導体 (テリパラチド製剤) による人工膝関節脛骨側周囲骨密度変化

—導入後 1 年経過 16 例 20 膝— (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科外科系整形外科専攻
鈴木 達矢

昭和大学医学部整形外科講座
助崎 文雄, 澁木 崇史
豊島 洋一, 永井 隆士
稲垣 克記

【目的】テリパラチド製剤 (以下 PTH 製剤) が人工膝関節置換術 (以下 TKA) 後、脛骨コンポーネント周辺の骨密度に及ぼす変化を、DXA 法を用いて測定し、検討、報告すること。

【対象および方法】2014 年 5 月から 12 月までに PTH 製剤を導入したセメントレス TKA 術後患者のうち、導入前・導入後 3, 6, 12 か月の評価が可能であった 16 例 20 膝 (全例女性) を対象とした。術後から導入までの期間は 18 (12 ~ 25) か月、導入時年齢は 78.5 (75.3 ~ 80.8) 歳であった。脛骨コンポーネント周囲の関心領域の骨密度を測定し評価した。同時に腰椎・大腿骨・前腕骨骨密度を比較した。

【結果】関心領域の中で、脛骨コンポーネント内側では 4%、stem 遠位では 9% の有意な骨密度上昇を認めた。腰椎・大腿骨・前腕骨骨密度は、導入後 6 か月の時点で腰椎のみ有意に上昇した。

【考察】今までの研究からも薬剤によるインプラント周囲骨密度の効果は期待される場所である。またコンポーネント周囲の骨密度上昇を報告した研究はあまり見受けられない。本研究では腰椎骨密度上昇から、PTH 製剤の効果が見受けられる結果であり、また関心領域での骨密度上昇を認めており、コンポーネント周囲骨密度改善効果が示唆された。

【結論】PTH 製剤投与後 1 年経過時の人工膝関節脛骨コンポーネント周囲骨密度変化で、コンポーネント内側、stem 遠位の骨密度の上昇を認めた。人工関節術後のコンポーネント周囲骨密度改善効果が示唆された。

4. 表面置換型人工肘関節のショート・ステムとロング・ステムの比較検討: 有限要素解析による応力分布の生態力学的研究 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科外科系整形外科専攻
西川 洋生¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部整形外科講座

²⁾ 東京工業大学大学院理工学研究科機械制御システム専攻

新妻 学¹⁾, 池田 純¹⁾
白井 勇樹¹⁾, 根本 哲也¹⁾
稲垣 克記¹⁾, 小山内泰亮²⁾
小林 克行²⁾, 丸山 寛樹²⁾
吉澤 玄²⁾, 門脇 廉²⁾
木村 仁²⁾, 伊能 教夫²⁾

人工肘関節はインプラントデザインと外科手技の進歩により長期耐用においても優れた成績が得られ

るようになったが、ときに緩みを生じ再置換を要する。本研究では表面置換型 Kudo 人工肘関節尺骨インプラント周囲にかかる生態力学的な応力分布を解析し、ショート・ステムとロング・ステムについて比較し考察した。人工肘関節が挿入された状態の肘関節のモデルを作製し、角度を準静的に変化させ各角度の肢位保持に必要な筋力を計算した。3D-CAD ソフトウェアを用いて 4 面体要素から成る尺骨・尺骨コンポーネント・骨セメントの有限要素モデルを作製し、応力分布を解析した。2 つの異なるステム長 (45 mm, 65 mm) につき、各肘関節での最大応力値を比較した。またステム先端から尺骨までの間隔およびステム挿入角度を変化させたときの応力の変化も比較した。結果、すべての条件下で尺骨ステム先端周囲の海綿骨・骨セメントに最大応力が見られ、臨床的に緩みが起きる部位と一致していた。ショート・ステムでは肘関節屈曲 70°, ロング・ステムでは 110° で最大値を示した。また、解析したすべてのステム挿入角度 (0° ~ 10°) およびステム-尺骨皮質骨間距離 (0 mm ~ 2 mm) においてショート・ステムでより高い最大応力値がみられた。人工肘関節尺骨コンポーネントの選択についてはショート・ステムの方が高い応力を生じ、緩みに繋がる可能性がある。

5. 最後通牒ゲームにおける他者の視線の影響：自閉症スペクトラム障害と健常者の比較 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系精神医学専攻
幾瀬 大介^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学医学部精神医学講座

²⁾ 昭和大学附属烏山病院精神科

³⁾ 昭和大学附属東病院精神神経科

谷 将之^{1,3)}, 山田 浩樹^{1,2)}

太田 晴久^{1,2)}, 森田 哲平^{1,2)}

佐賀 信之^{1,2)}, 徳増 卓宏^{1,2)}

新井 豪佑^{1,2)}, 太田真里絵^{1,2)}

佐藤 綾夏^{1,2)}, 岩波 明^{1,2,3)}

【目的】信頼は人が社会生活を円滑に行うための重要な心理的要素である。他者への信頼を測る方法の一つとして、最後通牒ゲームがある。これは、被験者が受け取った金額のうち好きな金額を受け手に

分配することを提案し、受け手は被験者の提案を受諾するか否かを選択する課題である。受け手が受諾すると被験者の利得は初期値から分配分を差し引いた金額を、受け手は分配分の金額を得る。しかし、受け手が拒否した場合、両者が利得を得ることはできない。

本研究では、健康成人群と自閉症スペクトラム障害 (ASD) に対して、最後通牒ゲームに第三者の視線を関与させた課題を施行した。

【対象】26 歳から 48 歳までの健康成人 30 名と、DSM-5 を用いて診断された 20 歳から 50 歳までの ASD30 名を対象とした。

【方法】各被験者に“無背景”、“視線”、“花”の 3 条件を背景とした最後通牒ゲームを計 30 回施行し、各条件下で、反応時間と、提示金額を比較した。

【結果】3 条件間での反応時間は両群ともに有意差を認めなかった。提示金額は、健康成人群では、“視線”の条件下において、“無背景”、“花”より有意に多い金額を他者に分配したが、ASD では有意な背景の効果は認めなかった。両群を比較すると、ASD は健康成人群より反応時間が延長し、分配金額が増加した。

【考察】本研究では、健康成人は、視線を感じると、利他的行動をとる傾向があるが、ASD では視線が課題成績に影響を与えないことが示された。

6. 成人 ADHD 患者における不安、抑うつ症状 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系精神医学専攻
佐賀 信之¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部精神医学講座

²⁾ 昭和大学附属烏山病院精神科

³⁾ 昭和大学病院附属東病院精神神経科

森田 哲平^{1,2)}, 新井 豪佑^{1,2)}

徳増 卓宏^{1,2)}, 幾瀬 大介¹⁾

五十嵐美紀²⁾, 横井 英樹²⁾

岩波 明^{1,2,3)}

2014 年 4 月より 2015 年 3 月までの 1 年間に昭和大学附属烏山病院を初診し、DSM-IV-TR の診断基準によって ADHD (注意欠如多動性障害) と診断された成人 ADHD 患者 54 名 (男性 30 名, 女性 24 名, 平均年齢 29.4 ± 7.9 歳) を対象とした。うつ病

など他の精神障害の診断を受けているものは被験者 54 名中 4 名であった。被験者らに知的な遅れはなく平均 15 年の高等教育を受けていた。全被験者に対し、抑うつ症状については SDS, 不安症状については STAI, ADHD 症状の程度については CAARS-S, 自閉症スペクトラム症状の程度については AQ, 知的機能については JART で評価を行った。その結果、被験者らの抑うつ症状は日本人の神経症圏における抑うつの度合いと同程度であった。不安症状は STAI の段階Ⅳに相当する高い不安であった。自閉傾向は健康人より有意に高かった。Spearman の相関係数を用いて解析を行うと、ADHD 症状と抑うつ症状の間には、やや弱い有意な正の相関が見られた。ADHD 症状と不安症状の間には、中程度の有意な正の相関がみられた。本研究の被験者の多くは気分障害や不安障害の診断を受けていないが、それでも被験者が有する不安症状や抑うつ症状の程度は、健康人のそれと比して高いものであった。さらに、ADHD 症状が強い場合、不安症状や抑うつ症状が強くなる可能性があることが示唆された。

7. Focused Assessment with Sonography for Obstetrics (FASO) の基準値作成 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科外科系産婦人科学専攻
大場 智洋

昭和大学医学部産婦人科学講座
長谷川潤一, 瀧田 寛子
新垣 達也, 仲村 将光
関沢 明彦

【目的】分娩後の大量出血に際し、産科医は母体の蘇生治療を行いつつ、出血の原因を検索しなければならない。救急医学科では、外傷患者に迅速に施行できる腹部超音波検査 (Focused Assessment with Sonography for Trauma : FAST) が普及している。産科危機的出血の場合にも FAST と同様な腹部超音波検査が必要であると考え、Focused Assessment With Sonography for Obstetrics (FASO) と名付けたプロトコールを作成した。本検討では、FASO の導入にあたり、基準となる分娩後の腹部超音波検査所見を明らかにすることを目的とした。

【方法】2015 年に経膈分娩直後の産婦に腹部超音

波検査を施行した。評価項目は、子宮内腔の厚さ、モリソン窩、脾腎境界、ダグラス窩の echo free space, 下大静脈径とした。

【結果】経膈分娩後の 182 例における検討では、分娩時出血量 (mean ± standard deviation) は 618 ± 537 g, 子宮内腔の厚さは 9.8 ± 7.3 mm であった。ダグラス窩の echo free space を認めた例は 3 例 (1.6%) で、モリソン窩の echo free space を認めた症例は 1 例 (0.5%) であった。脾腎境界の echo free space の陽性例はなかった。下大静脈径は吸気時: 11.4 ± 4.1 mm, 呼気時: 13.1 ± 4.2 mm であった。分娩時出血量と下大静脈径との間に負の相関を認めた (吸気時: $r^2 = -0.061$, $p = 0.0008$, 呼気時: $r^2 = -0.106$, $p < 0.0001$)。

【考察】本検討では FASO の導入のための基準となる分娩後の腹部超音波検査所見を明らかにした。FASO は産科危機的出血の原因となりうる合併症の検出に有用であるばかりでなく、下大静脈径により循環血液量の低下の推定にも有用であると考えられた。

8. 大腸 T1 癌における粘膜下層浸潤距離測定の問題点 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (消化器内科学分野) 専攻

神山 勇太

昭和大学横浜市北部病院消化器センター

工藤 進英, 宮地 英行
一政 克朗, 久行 友和
松平 真悟, 三澤 将史
森 悠一, 工藤 豊樹
林 武雅, 若村 邦彦
片桐 敦, 石田 文生

大腸 T1 癌の治療において、粘膜下層浸潤距離 1,000 μ m 以深の癌は追加腸切除の適応基準とガイドラインに明記されている。粘膜下層浸潤距離はリンパ転移予測因子として重要な因子ではあるが、浸潤距離に関してはいくつかの問題点があり、手術を要するか否かの判断に迷う症例が存在する。今回、われわれは粘膜下層浸潤距離測定、および 1,000 μ m の臨床学的問題点を明らかにした。2001 年から 2013 年に当センターで外科的切除された T1 癌 568 病変

を対象とした。粘膜下層浸潤距離と、肉眼型およびリンパ節転移率を含めた臨床病理学的特徴との相関を検討した。568 病変のうち、508 病変は 1,000 μm 以深への浸潤を認めた。表層から測定した病変に関しては全症例で 1,000 μm 以深への浸潤を認めた。肉眼型にも影響され、隆起型は平坦型や陥凹型に比べ、有意に浸潤距離が長かった。また、1,000 μm 以深への浸潤を認めているか否かは統計学的にはリンパ節転移のリスク因子ではなかった。また、浸潤距離以外の追加腸切除基準として明記されている脈管侵襲、簇出 grade 2/3、低分化組織像を認めていない病変では、1,000 μm 以深への浸潤を認めていても、1 例もリンパ節転移を認めていなかった。大腸 T1 癌の粘膜下層浸潤距離はリンパ節転移のリスク因子ではなく、リンパ節転移予測において、粘膜下層浸潤距離測定の意義は少ない可能性が示唆された。

9. 繰り返す凍結および解凍が長期間保存された造血細胞移植用臍帯血の品質に与える影響の検討 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系小児科学専攻
外山 大輔

昭和大学藤が丘病院小児科
山本 将平, 小金澤征也
金子 綾太, 秋山 康介
池田 裕一, 磯山 恵一

非血縁臍帯血移植は近年移植数が増加しているが、その欠点としてドナーリンパ球輸注などの追加の細胞治療を行えないことがある。いったん解凍した臍帯血の一部を再凍結してこれらに用いることが可能であれば使用時期を容易に選択できるため、本研究では長期間保存された移植用臍帯血を用いて、繰り返しの凍結および解凍が造血能などの品質に与える影響について検討した。

10 年以上長期保存された移植用臍帯血で品質の検討後にその残検体を再凍結し 6 年以上保存された 18 検体を対象とした。初回凍結前 (PE)、初回解凍後 (PT1) および再解凍後 (PT2) の総細胞数、CD34 (CFU-GM) 陽性細胞数、顆粒球マクロファージ由来コロニー数、生細胞率、CD34 陽性かつ CD38 陰性細胞の割合、CD34 陽性かつ CXCR4 陽性細胞の

割合を測定した。総細胞数、CD34+細胞数、CFU-GM 数は、PT1 と PT2 で有意差を認めなかったが、PT2 の生細胞率は PT1 と比較して有意に低値であった。

今回の検討から生細胞率を除いて、繰り返す凍結および解凍が長期保存された移植用臍帯血の品質に与える影響がないことが示唆された。生細胞率が有意に減少していた理由として、再凍結までの時間が長かったことが原因として考えられた。移植時に解凍した臍帯血の一部を速やかに再凍結することで、生細胞率の低下を防ぐことが可能であれば、再凍結された移植用臍帯血を用いた細胞治療が可能であると考えられた。

10. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) はアンジオテンシン II 誘発心肥大・線維化を抑制する (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (糖尿病・代謝・内分泌内科学分野) 専攻

広村 宗範

昭和大学医学部内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科学部門)

森 雄作, 小橋 京子
寺崎 道重, 新村 京子
九島 秀樹, 友安 雅子
平野 勉

glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) は glucagon-like peptide (GLP) -1 とともに血糖依存性にインスリン分泌を促す消化管ホルモンである。GLP-1 受容体作動薬が大規模臨床試験で心血管症抑制効果を示した一方で、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬が心不全を増加させる報告もある。DPP-4 阻害薬は活性型 GLP-1 とともに活性型 GIP も上昇させるため、GIP が心不全の増悪因子となる懸念が残る。そこで、アンジオテンシン II (Ang II) 誘発心肥大モデルマウスを用いて GIP の効果を検討した。マウス心筋で機能的な GIP 受容体が確認され、*in vitro* で GIP は心筋細胞での tumor growth factor- β 1 (TGF- β 1) 遺伝子発現を抑制した。*In vivo* では GIP は ApoE 欠損マウスにおいて Ang II で増加した心重量、心筋細胞肥大、

アポトーシス、線維化と TGF- β 1 の蛋白発現を抑制した。GIP 投与は野生型マウスにおいても心保護作用を示したが、GIP 受容体欠損マウスでは認めず、その効果は GIP 受容体を介することが証明された。GIP は *in vitro* で心筋細胞に直接作用し、*in vivo* で心筋細胞肥大、線維化、アポトーシスを抑制し Ang II 誘発心肥大を改善させる。

11. 動脈障害後狭窄モデルでの glucose-dependent insulinotropic polypeptide の血管保護効果 (一般)

昭和大学医学部内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科学部門)

九島 秀樹, 森 雄作
小橋 京子, 広村 宗範
平野 勉

経皮的血管形成術は慢性期の再狭窄が成功を規定する。われわれは glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) が動脈硬化を抑制することを報告しており、GIP の血管保護効果をさらに解明するため、GIP が動脈障害後の再狭窄を抑制するかを動物モデルで検討した。7 週齢のオス C57BL6 マウスをコントロール、活性型 GIP (1-42) 25 nM, 活性型 GIP (1-42) 50 nM の 3 群に分け、活性型 GIP (1-42) は浸透圧ポンプで持続皮下投与した。ポンプの植込み 2 日後にワイヤー障害による動脈障害後再狭窄のモデル作成を行い、28 日後に障害動脈を採取し、組織学的に評価した。また、Nitric oxide (NO) 合成を阻害する N ω -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME) を用いた再狭窄抑制の機序に関する検討および、ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた GIP の内皮細胞に対する直接的な作用の検討を追加した。活性型 GIP は用量依存的にワイヤー障害後の新生内皮形成を抑制し、その効果は L-NAME の併用によりキャンセルされた。細胞実験において活性型 GIP は内皮細胞からの NO 産生を促進した。活性型 GIP は内皮細胞における NO 産生を促進することで血管障害後に生じる新生内皮の過剰な形成を抑制する。

12. インスリン分泌残存 2 型糖尿病患者における Liraglutide と持効型インスリン併用療法と強化インスリン療法継続群の前向き比較検討試験 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (糖尿病・代謝・内分泌内科学分野) 専攻

山本 咲

昭和大学医学部内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科学部門)

友安 雅子, 原 賀子
小原 信, 山本 剛史
林 俊行, 福井 智康
平野 勉

【目的】強化インスリン療法中の 2 型糖尿病患者をリラグルチドと持効型インスリン併用群と強化インスリン療法継続群に分け、12 週間観察し、有効性、患者満足度、有効性に起因する患者背景を検討した。

【方法】昭和大学病院糖尿病代謝内分泌内科通院中の強化インスリン治療中の患者 23 名 (男性 13 名, 女性 10 名) を対象に前向き観察研究を施行した。無作為にリラグルチドと持効型インスリン併用群 (以下 Lira 群) 12 名, 強化インスリン療法継続群 (以下 IIT 群) 11 名に分け、12 週間観察した。研究前、12 週間後に空腹時採血、自己血糖測定 (SMBG)、患者満足度評価 (DTSQ) を施行、評価項目とした。DPP4 阻害薬、SU 薬、グリニドは併用不可とした。Lira は 0.9 mg 投与した。

【対象】Lira 群で年齢 62.3 ± 7.3 歳, 病歴 11.1 ± 8.3 年, 体重 73.5 ± 7.8 kg, IIT 群で年齢 60.5 ± 11.0 歳, 病歴 9.6 ± 7.8 年, 体重 72 ± 12.7 kg であった。

【結果】Lira 群で HbA1c $7.0 \pm 1.0\%$ 、インスリン総量 (TDD) 31.9 ± 10.9 単位、グルカゴン負荷試験 (GCT) で preCPR 2.4 ± 1.5 ng/ml, postCPR 4.2 ± 1.7 ng/ml, IIT 群で HbA1c $7.0 \pm 0.7\%$ 、TDD 26.2 ± 7.2 単位, GCT で preCPR 1.9 ± 0.6 ng/ml, postCPR 4.2 ± 1.4 ng/ml であった。12 週で Lira 群は HbA1c、体重共に IIT 群と比べ有意に減少した (Δ HbA1c : -0.38% , Δ BW : -2.5 kg, $p < 0.001$)。IIT 群で持効型インスリン量が有意に増加した ($p < 0.05$)。SMBG7 検の結果、Lira 群で朝食後血糖値、AUC は有意に低下した ($p < 0.05$)。Lira 群で Δ HbA1c

と他因子との相関の解析で、病歴、PreHbA1c と相関し ($p < 0.05$)、postCRR と相関傾向にあった。DTSQ の結果、Lira 群で治療満足度、利便性、血糖異常は有意に改善した ($p < 0.05$)。

【結語】Lira と持効型インスリン併用療法は減量、血糖改善、治療満足度の向上に有用である。

13. 乳がん検診で要精査となることが受診者に与える心理社会的影響 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系臨床病理診断学専攻

北野 敦子¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部臨床病理診断学講座

²⁾ 昭和大学医学部外科学講座 (乳腺外科学部門)

³⁾ 昭和大学医学部放射線医学講座 (放射線科学部門)

瀧本 雅文¹⁾、中村 清吾²⁾

角田 博子³⁾

【背景】対策型検診の有効性を評価するためには、メリットだけでなく、デメリットの評価を正しく行い、net-benefit としての評価が重要である。しかし検診のデメリットに関する調査は少なく、特に乳がん検診が及ぼす心理的影響に関する本邦での研究はなく本研究が初の報告になる。

【目的】乳がん検診で要精査となった者の不安・抑うつ程度を評価し、それに関連する要因を検証する。

【方法】検診で要精査と評価され聖路加国際病院乳腺外科を受診した 320 人の女性を対象に、質問紙調査を行い、HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) を用いて不安・抑うつ程度を評価した。また、不安・抑うつとの程度と、受診者のストレスコーピングスタイルおよび受診者個人の社会的環境、受診動機、検診歴との関連性を解析した。

【結果】有効回答数は 312 人 (有効回答率 97.5%) であった。年齢の中央値は 45 歳 (23 ~ 78 歳) で、全体の 70% が不安・抑うつ状態であることが分かった。乳がんの家族歴、居住地域、これまでの検診回数、これまでの要精査回数、精査受診までの日数が有意に不安・抑うつ程度と関連していた。また自己非難、行動諦め、否認、気晴らし、情緒的サポート利用、感情表出などのストレスコーピングス

スタイルと不安・抑うつとの関連を認めた。

【結語】乳がん検診で要精査となった 70% が不安・抑うつ状態であった。乳がん検診の不利益と 1 つとして心理的負担があることを認識する必要がある。

14. 大腸癌浸潤先進部における MMP-7 の発現パターンとその臨床病理学的意義 (学位甲)

昭和大学大学院病理系臨床病理診断学専攻

漆原 史彦¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部臨床病理診断学講座

²⁾ 昭和大学横浜市北部病院消化器センター

塩沢 英輔¹⁾、趙 智成^{1,2)}

三澤 将史²⁾、宮地 英行²⁾

矢持 淑子¹⁾、工藤 進英²⁾

瀧本 雅文¹⁾

【目的】Matrix Metalloproteinases (MMPs) は細胞外マトリックスを分解し、癌細胞の浸潤、転移に関与するとされている。なかでも Matrilysin (MMP-7) は分子量最小の MMPs で幅広い基質特異性を持ち、腫瘍細胞自身が発現しているとされている。MMP-7 は様々な癌での発現が報告されており、進行大腸癌において浸潤先進部での MMP-7 の発現が深達度や転移、予後と相関するとされる。しかし、転移の初期段階である大腸 SM 癌での報告は少なく、少数例での検討も多い。今回、大腸 SM 癌浸潤先進部における MMP-7 の発現と臨床病理学的因子に関して免疫組織化学的に検討した。

【対象】2008 年 4 月から 2009 年 12 月までに昭和大学横浜市北部病院で内視鏡的ないし外科的切除された大腸 SM 癌 189 例を対象とした。

【方法】一次抗体に抗 MMP-7 抗体 (clone, ID-2) を用いた。今回の検討では MMP7 の発現率は浸潤先進部で一様ではなかった。より客観的な評価を行うため、浸潤先進部の 5 視野を観察し、それぞれの視野での発現率を 5 段階 (0, 1+, 2+, 3+, 4+) に分類し、5 視野の中央値が 3+ 以上を MMP-7 発現陽性とした。

【結果】大腸 SM 癌 189 例中 104 例で MMP-7 発現陽性となった。また MMP-7 の発現陽性群では、陰性群に比べて静脈侵襲が有意に多かった。

【考察】MMP-7 が血管の基底膜の主成分である IV 型コラーゲンを基質としていることに起因すると考えられる。大腸 SM 癌の浸潤先進部における MMP-7 の発現は腫瘍浸潤の機序の一因である可能性が示唆された。

15. 大腸癌における抗 CD105 抗体免疫組織染色陽性の微小血管密度と遠隔転移の関係 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系臨床病理診断学専攻

趙 智成¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部臨床病理診断学講座

²⁾ 昭和大学横浜市北部病院消化器センター

塩沢 英輔¹⁾, 漆原 史彦^{1,2)}

三澤 将史²⁾, 宮地 英行²⁾

矢持 淑子¹⁾, 工藤 進英²⁾

瀧本 雅文¹⁾

【目的】CD105 (Endoglin) は TGF- β レセプターシステムのコンポーネントとして発現し、腫瘍新生血管に強く発現する。腫瘍新生血管は腫瘍の成長・転移に関係しており、抗 CD105 抗体による免疫組織染色で大腸癌の新生血管密度を評価し遠隔転移との関係を調べた。

【対象】2009 年 1 月から 9 月までの当院で切除された大腸癌症例を対象とした。術前に内視鏡治療がされている場合は内視鏡治療後検体も検討している。

【方法】最初に大腸癌腫瘍内で低倍率視野 ($\times 40$, $\times 100$) における抗 CD105 抗体免疫組織染色で陽性となる微小血管が多い 3 領域を特定する。そして、400 倍視野で微小血管数を計測し MicroVessel Density (MVD) として 3 領域の平均値を算出した。MVD および交絡する可能性のある臨床病理学的因子と遠隔転移の関係について単変量解析と多変量解析を行った。

【結果】遠隔転移を有する症例で MVD は有意に高かった (10.4 ± 4.9 vs 7.6 ± 3.3 ; $p = 0.008$, Welch's t test)。また、多変量解析の結果、MVD, 所属リンパ節転移および腫瘍最大径が遠隔転移の独立したリスク因子であることが判明した。

【考察】大腸癌手術症例において腫瘍新生血管を

評価することで遠隔転移の危険性が高く積極的な術後サーベイランスを必要とする症例を抽出できる可能性がある。

16. 急性骨髄性白血病の骨髄免疫組織染色における CD123 発現と臨床的治療効果・予後の検討 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系臨床病理診断学専攻

荒井 奈々

昭和大学医学部臨床病理診断学講座

本間まゆみ, 田澤 咲子

野呂瀬朋子, 塩沢 英輔

矢持 淑子, 楯 玄秀

瀧本 雅文

近年、一部の急性骨髄性白血病 (AML) の骨髄 FCM で CD123 (IL-3 レセプター α) 発現が認められることが解明され、白血病幹細胞として予後不良との相関性が示唆されている。今回、骨髄検体に対し、CD123 免疫染色の発現と臨床的治療効果や予後との相関を検討した。

AML 70 例 (de novo AML 48 例, AML with myelodysplasia related changes (AML with MRC) 22 例) に対し、免疫染色 (CD123, p53, CD34, CD56, c-kit) と年齢, OS, 1st induction の評価、移植の有無、染色体予後因子などの比較を行った。

AML 70 例の検討では、年齢 (≥ 60), p53 陽性、疾患 (AML with MRC)、染色体 (予後不良) が初回化学療法非寛解と関連していた。De novo AML 48 例では、CD123 陽性が非寛解の傾向が見られた。AML 70 症例全体では、年齢 (≥ 60), p53 発現、疾患 (AML with MRC)、染色体 (予後不良) が OS と関連があり、de novo AML では、CD123 陽性と p53 陽性、初回化学療法非寛解が OS と関連していた。

De novo AML の CD123 免疫染色陽性の症例で、初回化学療法非寛解と生命予後不良との関連性が証明された。今後、AML 患者の骨髄検体に CD123 免疫染色を施行することは有用であると考えられる。

17. BAP1, YAP1 および TAZ の免疫組織化学は悪性中皮腫と肺腺癌, 反応性中皮細胞の鑑別に有用である (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系臨床病理診断学専攻

竹原 雄介

昭和大学医学部臨床病理診断学講座

矢持 淑子, 南 雲 佑
趙 智成, 漆原 史彦
大野 浩平, 藤井 智徳
岡本奈央子, 荒井 奈々
佐々木陽介, 田澤 咲子
本間まゆみ, 野呂瀬朋子
塩沢 英輔, 楯 玄秀
瀧本 雅文

【背景・目的】悪性中皮腫の診断には免疫組織化学が重要であるが, 肺癌や反応性の中皮との鑑別が困難なことも少なくない。今回, 悪性中皮腫の鑑別において, 悪性中皮腫の発生において重要な遺伝子異常である p16, BAP1, および NF2 に関連した YAP1/TAZ の免疫組織化学の有用性について検討した。

【対象・方法】昭和大学病院において採取された, 悪性中皮腫 31 例, 肺腺癌 39 例, 反応性中皮 33 例を用いて検討を行った。抗 BAP1 抗体, 抗 YAP1 抗体, 抗 TAZ 抗体を用いて免疫組織化学を行い, p16 FISH 法とともに検討した。

【結果】BAP1 染色陰性は悪性中皮腫の 18/31 例で認めしたが, 肺腺癌や反応性中皮細胞では陰性例は認めなかった。p16 FISH 法での p16 の欠失は悪性中皮腫の 23/30 例, 肺腺癌の 2/10 例で認めしたが, 反応性中皮細胞では認めなかった。YAP1 染色陽性は悪性中皮腫の 27/31 例, 肺腺癌の 28/39 例, 反応性中皮細胞の 15/33 例で認めた。TAZ 染色陽性は悪性中皮腫の 28/31 例, 肺腺癌の 9/39 例, 反応性中皮細胞の 18/33 例で認めた。BAP1 陽性例のなかで, YAP1 染色陽性かつ TAZ 染色陽性は悪性中皮腫の鑑別において 69%の感度が得られた。

【結語】BAP1, YAP1, TAZ の免疫組織化学および p16 FISH 法は悪性中皮腫の診断に有用であった。さらに, BAP1 染色陽性例においても, YAP1 染色および TAZ 染色を併用することで, 悪性中皮

腫の鑑別に有用であることが示唆された。

18. 当院でアウトブレイクしたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の分子疫学解析 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系臨床病理診断学専攻

山崎 洋平

昭和大学医学部臨床病理診断学講座

近年, カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; CRE) の報告が国内外で増加している。カルバペネム耐性獲得機序の 1 つに, カルバペネマーゼの産生がある。当院で CRE のアウトブレイクが生じたため, 2014 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日までに昭和大学病院で分離された腸内細菌科細菌 6247 株を対象として, 分子疫学解析を行った。

対象のうち, 1. カルバペネム耐性 (IPM または MEPM の minimal inhibitory concentration (MIC) が 2 μ g/mL 以上), 2. カルバペネム感受性だが第 3 世代セフェム (CTX または CAZ) 耐性, かつ SMA 抑制試験によりカルバペネマーゼの産生を確認した株に対して, PCR による耐性遺伝子解析を行ったところ, 124 株が IMP-1 型 (1, 2, 6, 11 など) カルバペネマーゼ遺伝子を保有していることが明らかとなった。124 株のうち, 薬剤感受性試験で CRE と判定されたのは 112 株であった。このように, カルバペネマーゼ遺伝子を保有していても, カルバペネム系抗菌薬の MIC が高くなり, 測定上は感受性となる株がしばしば見られる。

さらに, 耐性遺伝子獲得の機序を確認するため, IMP-1 型遺伝子を有する *E.cloacae* と大腸菌とのプラスミド接合伝達実験を行い, 得られたプラスミドの塩基配列を解析したところ, IMP-11 を有するインテグロン構造の存在が明らかになった。つまり, CRE はプラスミドを介した水平伝達により菌種を越えて耐性遺伝子を獲得し, 伝播させる可能性がある。

院内での感染拡大を防ぐためにも, カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌をより鋭敏かつ簡便に検出する方法の確立が望まれる。

19. ベにふうき茶のラットチトクローム P450 に対する影響 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系薬理学 (医科薬理学分野) 専攻

平井 隆仁¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部門)

²⁾ 昭和大学富士吉田教育部

西村 有希¹⁾, 倉田 知光²⁾

難波 北人¹⁾, 岩瀬万里子¹⁾

小口 勝司¹⁾, 木内 祐二¹⁾

【目的】ベにふうき茶は、花粉症の予防や症状緩和に近年、飲用されている。本研究では、ベにふうき茶とその主成分である epigallocatechin-3-O-(3-O-methyl) gallate (EGCG 3"Me) のチトクローム P450 (CYP) に対する阻害および誘導効果を検討した。

【方法】ベにふうき茶の CYP3A に対する阻害効果は、ラット肝ミクロソーム画分を用いた *in vitro* 実験系、ベにふうき茶短期投与による血中ミダゾラム (MDZ) 動態の変化を指標にした *in vivo* 実験系で検討した。一方、CYP に対する誘導は、ラットに 1 週間ベにふうき茶を投与後、肝臓、小腸を摘出し、各 CYP 酵素活性および mRNA 量を測定することにより検討した。

【結果】ベにふうき茶および EGCG 3"Me は、*in vitro* 実験系において、CYP 3A 活性を濃度依存的に阻害した。しかし、ベにふうき茶短期投与により MDZ の薬物動態学的パラメータに著明な変化は認められなかった。また、ベにふうき茶 1 週間投与による各 CYP 酵素活性の上昇は示されなかったが、予想に反し、CYP2D 活性は 20% の有意な低下を示した。

【結論】ベにふうき茶飲用による CYP3A 阻害および CYP1A, CYP2C, CYP2D, CYP3A の誘導は認められなかった。一方、ベにふうき茶反復飲用により CYP2D 阻害を介する薬物相互作用の可能性が示された。

20. 生殖補助医療法制化に向けての法医学的一考察 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科社会医学系法医学専攻
根本 紀子¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部法医学講座

²⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

³⁾ 上智大学外国語学部ドイツ語学科

佐藤 啓造¹⁾, 藤城 雅也¹⁾

栗原 竜也²⁾, 浅見 昇吾³⁾

生殖に関わる医療を生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) と呼ぶ。第三者が関わる ART には種々の問題を伴うが、規制やルールがないまま行われつつある。本研究では、ある程度の医学知識のある昭和大学医学部生と一般学生である上智大生を対象として第三者が関わる ART に対する意識調査を行い、医学生 235 名、上智大生 336 名より回答を得た (有効回収率 94.5%)。統計解析は χ^2 乗検定または Fisher の直接確立法検定で評価し、 $P < 0.05$ を有意水準とした。第三者の関わる ART として AID、卵子提供、ホストマザー型代理出産、サロゲートマザー型代理出産の是非を尋ねたところ、医学生と一般学生で有意差は認められなかったものの、前 3 者については両群とも 70% 以上の学生が肯定的な意見を示したのに対し、サロゲートマザー型代理出産には両群とも 40% 以上が否定的な意見を示した。自身の配偶子の提供や代理出産を依頼された場合の是非については有意差が認められた。これから ART を受ける可能性のある若い世代に対する意識調査で AID、卵子提供、ホストマザー型代理出産について肯定的な意見が多数を占めたことは注目すべき結果といえる。上記三つはドナーや代理母の安全を確保したうえで法整備を進め、サロゲートマザー型代理出産は規制することも視野に入れたうえで法整備を進めるべきと考えられる。ART に関する法律が存在しない現在、医学的、倫理的、法的、社会的に十分に議論したうえで一日も早い法整備が望まれる。

21. 変形性膝関節滑膜細胞におけるペリオスチン発現に対する IL-13 の影響 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

馬上 達也

昭和大学医学部生理学講座 (生体制御部門)

久光 正

【目的】変形性膝関節症 (膝 OA) は膝関節へのメカニカルストレスにより生じる, 疼痛や炎症, 歩行障害を伴う膝関節慢性疾患である. 罹患者が米国では約 2,500 万人, 日本でも 800 万人に達するにもかかわらず, そのメカニズムはいまだ十分には解明されていない. われわれは, 膝 OA において関節液中の IL-13 およびペリオスチンが発現し, 関節のリモデリングに参与する可能性について検討している. 本実験では膝 OA 患者由来滑膜細胞 (OA-SY 細胞) における IL-13 誘導性のペリオスチン発現およびシグナル伝達経路に関して検討した.

【方法】OA-SY 細胞に IL-13 を添加し, 培養液中のペリオスチン発現および STAT6 活性を ELISA 法により測定した. また, 既知の免疫抑制剤 (デキサメサゾン, レフルノミド) を加えシグナル伝達経路を検討した.

【結果】IL-13 添加により OA-SY 細胞においてペリオスチン発現および STAT6 活性化の有意な上昇を認めた. また, デキサメサゾンまたはレフルノミドにより IL-13 のペリオスチン発現および STAT6 活性化が抑制された.

【考察】OA-SY 細胞では IL-13 誘導性にペリオスチンが発現することが確認された. また, IL-13 の下流カスケードのうち STAT6 経路の阻害薬でペリオスチン発現が抑制されたことから膝 OA 時のペリオスチンによるリモデリングは IL-13 受容体を介する反応であることが推察された.

22. 変形性膝関節滑膜細胞に対するペリオスチンの影響 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

田鹿佑太郎

昭和大学医学部生理学講座 (生体制御部門)

久光 正

【目的】慢性関節疾患である変形性膝関節症 (膝 OA) において, 細胞外マトリックスタンパク質であるペリオスチンが膝 OA の発症や増悪化に関与することが近年報告されたが, その病態メカニズムは十分に解明されていない. 本研究では膝 OA 関節液のペリオスチンと関連サイトカインを測定し, また, 膝 OA 由来滑膜細胞 (OA-SY 細胞) を用い, ペリオスチン添加による細胞外マトリックス分解酵素 (MMP) および阻害物質 (TIMP) への影響を検討した.

【方法】昭和大学藤が丘病院整形外科を受診した膝 OA 患者を Kellgren-Lawrence 法により Grade 分類し, 関節液のペリオスチン, IL-4, IL-13, TGF- β を測定した. また, OA-SY 細胞にペリオスチンを添加し, 培養上清の MMP および TIMP, 培養細胞の mRNA を測定し, さらに, デキサメサゾンにより下流カスケードへの影響を検討した.

【結果】膝 OA の Grade 上昇に従いペリオスチン, IL-13 発現が増加した. また, OA-SY 細胞へのペリオスチン添加で MMP-2, -3 のタンパク産生および同 mRNA 発現が上昇し, デキサメサゾンはペリオスチンの MMP 産生を抑制した.

【考察】膝 OA 関節では IL-13 誘導性にペリオスチンが発現することが示唆された. また, ペリオスチンは OA-SY 細胞の MMP 産生を促し, デキサメサゾンはペリオスチン誘導性の過度な関節リモデリングを抑制する可能性が推察された.

23. 視床下部の制御を介した加味逍遥散の抗ストレス作用 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

渡辺 大士

昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)

砂川 正隆, 片平 治人

山崎 永理, 久光 正

【目的】加味逍遥散は、更年期障害や神経症などに用いられる漢方薬である。オレキシンは視床下部で分泌される神経ペプチドで、摂食・覚醒・自律神経系や内分泌系の制御などに関与している。オキシトシンは視床下部で産生され、分娩促進・射乳反射だけでなく、信頼の形成、摂食行動、生殖行動、ストレス制御など有することも分かってきた。本研究ではラット社会的孤立ストレスモデルを用い、精神的ストレスに対する加味逍遥散の効果を調べ、この作用機序の検討としてオレキシン、オキシトシンの関与について検証した。

【方法と結果】無処置の Wistar 系雄性ラットに対し加味逍遥散 (100 mg/kg p.o., 400 mg/kg, 1,000 mg/kg) を 1 日 1 回、1 週間投与したところ、400 mg/kg の投与で血漿オレキシン濃度が有意に低下した。

次に、動物をグループ飼育群 (Con 群)、孤立ストレス群 (Stress 群)、ストレス+加味逍遥散 (400 mg/kg) 投与群 (Stress+KSS 群) に分け、1 週間の飼育後、攻撃性試験 (侵入ラットに対する攻撃行動を示す時間を測定) ならび血漿コルチコステロン、オレキシン、オキシトシン濃度の測定を行った。結果、Stress 群では攻撃行動を示す時間が有意に延長し、いずれの血漿濃度も有意に上昇したが、Stress+KSS 群ではこれらの変化は有意に抑制された。

【考察】オレキシン、オキシトシンともにストレス負荷によって分泌が高まることが知られている。加味逍遥散の抗ストレス効果には、視床下部における神経分泌系の制御が関与することが示唆された。

24. Small Island Stress 負荷がラットの血液流動性および活性酸素代謝産物量に与える影響 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

久光 直子

昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)

タイン・ライン, 郭 試瑜

石川慎太郎, 久光 正

ストレスが循環器系、消化器系をはじめとする生体系に悪影響を与えることはよく知られている。多くの動物実験では拘束、電気ショックなど肉体的なストレス負荷に関するものが多く、精神的ストレスに関する研究は少ない。今回、われわれは、肉体的負荷より精神的負荷を多くした実験方法 (small island stress : SIS) を考案し、血液流動性の測定システムである MC-FAN (Micro channel array flow analyzer) と酸化ストレス度測定システムである d-ROMs Test (Reactive Oxygen Metabolites Test) を用いて血液流動性および血液の活性酸素代謝産物 (ROMs) にどのような変化が見られるか検討した。また、ストレスとの関連が知られている視床下部室傍核 (PVN) の c-fos 発現についても検討した。ラットに 24 時間、72 時間、120 時間、水上の小島に孤立させるストレスを与えた。ネブタール麻酔下、下大静脈から採血し測定に用いた。その結果 SIS 負荷を受けたラットは、コントロール群に比べ明らかに活性酸素代謝産物が増加した。また、血液流動性は、72 時間および 120 時間において有意に低下した。また、PVN での明らかな c-fos 発現を認めた。以上の結果からこの SIS 法は十分な精神ストレス環境であるということが明らかになり、今後、精神ストレスの研究に有用であることが示唆された。

25. 足関節固定モデルラットの痛覚過敏に対する抑肝散の効果 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

世良田紀幸¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)

²⁾ 昭和大学医学部整形外科学講座

中西 孝子¹⁾, 貴島 健²⁾

砂川 正隆¹⁾, 久光 正¹⁾

【目的】足関節固定モデルラットの足関節可動域 (ROM) と痛覚過敏に対する抑肝散の効果について検討した。

【方法】実験には Wistar 系雄性ラットを用いた。3%抑肝散含有固形飼料 CE-2 を実験期間中 (2 週間) 自由摂取させた (抑肝散 2.4 g/kg/day)。効果を比較するため、pregabalin 10 mg/kg/day 腹腔内投与群と pentazocine 30 mg/kg 皮下投与群を作成した。右関節固定 1 および 2 週間後に足関節背屈 ROM を測定、von Frey test と Plantar test により疼痛行動を評価した。すべての結果は左足 (コントロール) に対する右足の値を百分率で示した。

【結果】足関節固定 2 週間後、背屈 ROM は 56% と有意に制限された。この制限に薬物投与の影響はなく、いずれも 67% 以下を示した。足関節固定 2 週間後、機械的痛覚過敏と熱刺激に対する痛み反応はそれぞれ 39%、76% と有意に減少したが、抑肝散投与により、この減少は抑制された。一方、pregabalin や pentazocine 投与によってもこの痛覚過敏は抑制されたが、眠気やふらつきを観察した。

【結論】以上の結果より、抑肝散は足関節固定モデルラットに対して痛覚過敏を抑制することが明らかとなった。眠気やふらつきを伴わない抑肝散の投与は手術や外傷に伴うギプス固定による治療後の痛みに対して有効であると考えられる。

26. RANKL 処理 RAW264.7 細胞の NFATc1 発現に対する Palmatine 抑制効果 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

金木 清美

昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)

久光 正

【目的】Palmatine は黄連などの生薬から分離されるイソキノリン・アルカロイドである。われわれはこれまでに Palmatine が骨粗鬆症モデルにおいて破骨細胞を減少させること、また、RAW264.7 細胞を用いて破骨細胞化の初期のアポトーシスを誘導する可能性を報告した。しかしながら、破骨細胞分化あるいは骨吸収に対する Palmatine の影響については明らかになっていない。そこで、本研究では RAW264.7 細胞を用いて、破骨細胞への分化および骨吸収に関わる転写因子 NFATc1 発現に着目して Palmatine の影響を検討した。

【方法】破骨細胞様細胞である RAW264.7 細胞に RANKL (50 ng/ml) および Palmatine (0, 1, 5, 10, 40, 100 μ M) を添加し、骨吸収活性、細胞の生存率、転写因子 NFATc1 発現、NFATc1 mRNA 発現について検討した。

【結果】RAW264.7 細胞に RANKL を添加すると骨吸収、細胞増加、NFATc1 発現、NFATc1 mRNA 発現のいずれにおいても有意に増加した。しかし、Palmatine 添加群では濃度依存性にそれらのパラメーターの有意な減少を認めた。

【考察】Palmatine は破骨細胞の転写因子 NFATc1 を制御し、破骨細胞の分化および成熟を制御することが推察された。