

## 〔一般演題〕

## 1. 関節リウマチと CD40 遺伝子多型との関連

(膠原病リウマチ痛風センター) 土岐尋江

〔目的〕関節リウマチ (RA) は複数の遺伝要因と環境要因で引き起こされる自己免疫疾患である。これまでに HLA-DRB1, PTPN22, TNFAIP3, STAT4, TRAF1-C5, CTLA4, PADI4 遺伝子などの関連が報告されているが、人種間の違いも指摘されている。最近、白色人種を対象にしたゲノムワイド関連解析のメタ解析により CD40 遺伝子との関連が報告された。CD40 は、B 細胞関連抗原で B 細胞の発現に関与し、樹状突起やマクロファージなどの抗原提示細胞上にも発現し、間接的に T 細胞の活性化・分化への関与も指摘される。今回、日本人における CD40 遺伝子多型と RA の疾患感受性および疾患重症化との関連を検討した。〔対象および方法〕RA 患者 1504 例、対照 752 例から DNA を収集した。疾患重症度との関連は、発症 5 年時の両手 X 線像を Sharp-van der Heijde 法により評価した (n=625)。多型同定は TaqMan 法、統計的検討は Fisher 検定および単回帰分析を用いた。〔結果〕CD40 遺伝子と RA に対する疾患感受性 ( $p=8.4 \times 10^{-6}$ ) との間に非常に強い関連を認め、疾患重症化 ( $p=0.62$ ) との間に有意な関連は認めなかった。〔結論〕日本人 RA 患者においても CD40 が疾患感受性に強い影響を与えていることが明らかとなった。今後、疾患の病因解明、早期診断、創薬につながる事が期待される。

## 2. 超音波気管支鏡を用いた肺門・縦隔病変の診断

(第一内科学) 出雲雄大・近藤光子・青柴和徹・玉置 淳・永井厚志

〔背景および目的〕肺門・縦隔病変の診断は縦隔鏡や胸腔鏡が gold standard であるが、近年、気管・気管支に接する病変に対してはコンベックス走査式超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) を用いることで低侵襲に診断可能となっている。当科では 2008 年 3 月より肺門・縦隔病変の診断に EBUS-TBNA を施行しておりその有用性および安全性について検討した。〔対象〕2008 年 3~10 月までに肺門・縦隔病変に対して EBUS-TBNA を施行した 22 例 (リンパ節穿刺 16 例、腫瘍本体穿刺 6 例、男性 15 例、女性 7 例、平均年齢 51.6 歳)。〔結果〕22 例中 18 例で病理学的診断が得られた (81.8%)。そのうち悪性腫瘍疑いは 11 例あり 10 例で病理学的診断が得られた (90.9%)。免疫染色を行うことで原発性肺癌以外の縦隔腫瘍や転移性腫瘍も診断可能であった。サルコイドーシスが疑われた 9 例中 6 例で類上皮細胞肉芽腫または類上皮細胞が採取された (66.7%)。穿刺回数は平均 2.5 回であり、EBUS-TBNA 後に入院処置が必要となるような重篤な合併症は 1 例もなかった。〔結論〕EBUS-TBNA は高い確率で病理学的診断を得ることができ、特に悪性腫瘍で

はその診断率は極めて高く、重篤な合併症も認められなかったことから、肺門・縦隔病変において有用で安全な検査と考えられた。

## 3. 腎虚血再灌流モデルにおける klotho 遺伝子の発現と働き

(第四内科学) 杉浦秀和・芳田 工・土谷 健・新田孝作

〔目的〕Klotho はそのノックアウトマウスにおいて動脈硬化、骨粗鬆症などの老化兆候を呈することより、老化抑制遺伝子として注目されている。また、klotho は FGF23 と共にカルシウム、リンの調節に関与することが報告されている。Klotho 遺伝子の発現は比較的腎に特異的であるが、腎におけるその働きは十分に解明されていない。そこで、腎虚血再灌流モデルを用いて、klotho の腎での発現の変化・働きについて検討した。〔方法〕Wistar rat で、60 分間両側腎動脈クランプを行う腎虚血再灌流モデルラットを作製し、術後経時的に腎組織の採取を行った。腎組織での klotho の発現を real time-PCR, Western blotting, 免疫組織染色を用いて観察した。また、klotho 過剰発現したマウス集合管細胞 (mIMCD3 細胞) に、 $H_2O_2$  を負荷し、24 時間後にフローサイトメーターで apoptotic cell 数を測定した。〔結果〕腎虚血再灌流モデルにおいて、再灌流後 24 時間をピークにクレアチニンの上昇が認められた。一方 klotho 発現は mRNA, タンパクともに、再灌流後 24 時間では発現の低下が認められ、クレアチニンの改善とともに klotho 発現も改善した。また、klotho を過剰発現させた mIMCD3 細胞にて  $H_2O_2$  負荷によるアポトーシス細胞の軽減が認められた。〔結論〕腎虚血再灌流モデルラットでは、腎組織において klotho mRNA, タンパクの発現の低下を認め、また、klotho の過剰発現は酸化ストレスによるアポトーシスを抑制することより、klotho は抗アポトーシス効果、抗酸化作用を持つ可能性が示唆された。

## 4. 頸動脈アテローム硬化症における脂質過酸化と Src 活性化の関与

(1 神経内科学, 2 第一病理学, 3 脳神経外科学)

遠井素乃<sup>1</sup>・柴田亮行<sup>2</sup>・澤田達男<sup>2</sup>・川俣貴一<sup>3</sup>・岡田芳和<sup>3</sup>・小林慎雄<sup>2</sup>・内山真一郎<sup>1</sup>

〔目的〕動脈硬化において、酸化低比重リポ蛋白 (OxLDL) 誘導性炎症が果たす役割は大きい。人工的に作製された OxLDL に含まれる 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) は、炎症促進性チロシキナーゼ Src を活性化する。今回我々は、脳梗塞の基礎疾患である頸動脈アテローム硬化症 (CA) における脂質過酸化と Src 活性化の関与を明らかにするため、頸動脈内膜剥離 (CEA) 材料を用いて分子病理学的に解析した。〔方法〕CEA 材料から蛋白抽出物と凍結切片を作製し、前者は活性型リン酸化 Src