

な負の相関 ( $p=0.03$ ) が認められ PSL(-) ではコルチゾールが少ないほど低かった。PSL(+) は不安と不眠で ACTH との間に有意な負の相関 ( $p=0.02$ ) を認めたが、コルチゾールは関与していなかった。

【考察】 MG 患者において PSL 治療下でも下垂体副腎システムは正常に機能し、下垂体から正常に ACTH が分泌され、不安と不眠が緩和されていると考えられた。

## P2-29.

### タンパク質不溶化問題解決のための Unfoldin 大量調整系の開発

(神経生理学)

○西島 佳奈、加藤 大樹、八谷 如美  
金子 清俊

質量分析における不溶性膜タンパク質の凝集や、リコンビナントタンパク質発現にともなう細胞内での封入体の形成および不溶化は、その後の解析を困難にするのみならず、解析そのものが不能になってしまうことさえある。たとえば、質量分析では、タンパク質を可溶化し、消化酵素で切断して分析を行うが、疎水性の強い膜タンパク質などは変性剤や界面活性剤で容易に可溶化されない。可溶化率を上げようと、変性剤や界面活性剤の濃度をどんどん上げていけば、そのサンプルを用いて次におこなうリジレンドペプチターゼやトリプシンなどの消化酵素もあわせて「変性」してしまう。したがって、こういった可溶化剤の増強による消化酵素の失活の問題は、質量分析における解析の最大のジレンマであるが、現状では打つ手がない。加えて、神経変性疾患など疾患由来細胞内凝集体（前頭側頭葉型認知症 FTLD 由来 TDP-43 小体、Pick 病由来 Pick 小体、アルツハイマー病由来老人斑、プリオン病由来プリオン斑、パーキンソン病由来レビー小体、筋萎縮性側索硬化症 ALS 由来 Bunina 小体など）ではきわめて強固な凝集体を形成するため、構成成分の同定はまだまだできておらず、その結果、これら疾患由来凝集体の形成機構はわかっておらず、病態解析にはほど遠い。

このような背景のなか、我々はきわめて強力なタンパク質可溶化因子 Unfoldin/Aip2p 多量体を出芽酵母から同定した。さらに、Unfoldin のタンパク質可

溶化活性は多量体にしか存在せず、単量体にはその活性がないことも見出した。さらに、単量体と多量体では SDS-PAGE 上で分子量の差がみられ、単量体ではほぼ 55 キロダルトン、多量体では 58 キロダルトンであり、単量体ではアミノ末端側 36 アミノ酸が切断されていることも新たに見出した。また、この切断酵素がミトコンドリアシグナルペプチターゼ (MPP) であることも明らかにした。これらのことから、MPP での切断を阻害することで単量体化を阻害しより安定した多量体を得られることが示唆された。

## P2-30.

### 滲出型加齢黄斑変性に対する抗 VEGF 抗体の硝子体注射と光線力学療法の 1 年後成績

(眼科学)

○石井 茂充、川上 摂子、三嶋 真紀  
村松 大武、若林 美宏、後藤 浩

【目的】 滲出型加齢黄斑変性は脈絡膜新生血管からの出血や滲出により重篤な視力障害が生じる進行性の黄斑疾患である。近年、視力障害の進行防止に抗 VEGF 抗体の硝子体注射（以下ラニビズマブ療法）と光線力学療法（以下 PDT）が有効であることが報告されている。今回、東京医大眼科で行われている本治療法の 1 年後成績を分析した。

【対象と方法】 対象は当科で加療された滲出型加齢黄斑変性のうち、治療後 1 年以上経過観察が可能であった 55 例 58 眼である。性別は男性 40 例、女性 15 例で年齢分布は 53～88 歳（中央値 77 歳）である。光干渉断層計 (OCT) と蛍光眼底造影検査で病型と脈絡膜新生血管のタイプを分類した。初期治療として典型的加齢黄斑変性と視力良好なポリープ状脈絡膜血管症に対しては 1 か月毎に合計 3 回のラニビズマブ療法を行い、視力不良なポリープ状脈絡膜血管症に対してはラニビズマブ療法とバルテポルフィリンを用いた PDT を同時に行った。1 か月毎に視力と中心網膜厚を測定し、当科で定めた治療プロトコルに従い、病状が悪化した場合は維持期の治療としてラニビズマブ療法を追加した。診療録をもとに治療効果と臨床因子との関連を分析した。

【結果】 治療前の平均視力は 0.44 で、治療 3 か月後は 0.49 と有意に上昇した ( $p<0.05$ )。6 か月後の

平均視力は0.49と不変であったが、12か月後は0.46と低下していた。視力の維持改善率は治療6か月後で81%と良好であったが、12か月後で69%に低下していた。治療前の平均中心網膜厚は307 $\mu\text{m}$ で、3か月後は250 $\mu\text{m}$ と有意に改善し( $p<0.0001$ )、12か月後も266 $\mu\text{m}$ と維持されていた。

【結論】 滲出型加齢黄斑変性に対するラニビズマブ療法またはPDTとの併用療法による治療成績は治療6か月後まで良好であったが、12か月後までは維持できない症例が存在した。今後、治療抵抗例の臨床像を詳細に解析し、維持期の治療法について再検討する必要があると考えられた。

### P3-31.

#### 睡眠呼吸障害を合併した心血管疾患患者に対する気道陽圧療法の長期予後改善効果

(社会人大学院3年内科学第二)

○西畑 庸介

(内科学第二)

高田 佳史、加藤 浩太、椎名 一紀

白井 靖博、山科 章

【目的】 睡眠呼吸障害を有する心血管疾患患者に対して、気道陽圧療法が長期予後を改善するかどうかを検証する。

【方法】 2004年11月から2011年7月までに終夜睡眠ポリソムノグラフィー(PSG)を受けた連続1,693人のうち、PSG以前に心血管疾患による入院既往がある351人を抽出した。睡眠呼吸障害の重症度(apnea hypopnea index; AHI)およびcontinuous positive airway pressure(CPAP)またはadaptive servo ventilation(ASV)による気道陽圧療法の有無により3群に分類した。A群:軽症睡眠呼吸障害群として、AHI 15/h以下の患者。B群:気道陽圧療法施行群として、AHI 15/h以上で気道陽圧療法を行った患者。C群:未治療の睡眠呼吸障害群として、AHI 15以上で気道陽圧療法を拒否または早期に中断した患者。各群における死亡および心血管イベント(急性冠症候群、待機的冠動脈血行再建、心不全、脳卒中、大動脈解離、不整脈)による再入院について調査し、多変量解析を用いて解析した。

【結果】 A群41人、B群149人、C群161人の内訳となった。平均の観察期間は34.3 $\pm$ 23.6カ月で、

77人の患者が死亡または心血管イベントにより再入院した。Kaplan-Meier生存曲線ではC群の無イベント生存率が有意に低いことが示された( $p<0.02$ )。多変量解析の結果、心血管イベントはA群に比較してC群で有意に多く(ハザード比3.60、95%信頼区間1.10-15.4、 $p<0.05$ )、A群と比較しB群では有意な増加を認めなかった(ハザード比1.06、95%信頼区間0.58-2.12、 $p=0.86$ )。

【結論】 気道陽圧療法は、睡眠呼吸障害を有する心血管疾患患者の死亡または再入院を有意に減らし、二次予防に有効であると考えられる。

### P3-32.

#### 慢性閉塞性肺疾患(COPD)におけるバイオマーカーとしての血清miR-106bの意義

(内科学第一)

○添田 聖子、瀬戸口靖弘、大屋敷一馬

(先端分子探索寄附講座)

梅津 知宏

(医学総合研究所分子腫瘍)

大槻 和重、大屋敷純子

【背景と目的】 慢性閉塞性肺疾患(以下COPD)は、主に喫煙によって生じる慢性呼吸器疾患である。日本では40歳以上の約530万人が罹患していると推定されているが、実際に診断や治療を受けているのは5%未満と考えられている。理由としてCOPDの認識が低く呼吸機能検査の普及率が低いこと、有用な血清バイオマーカーがないことがあげられる。COPDの併存症は、心血管障害、糖尿病、骨粗鬆症など多岐にわたり全身性炎症性疾患として注目されるが、どのような機序で禁煙後も炎症が継続するかは解明されていない。microRNA(以下miRNA)は18-25塩基ほどの一本鎖RNAであり、細胞のみならず血清にも存在し癌のバイオマーカーとして注目されている。我々は、COPDの血清バイオマーカーの探索と分子病態の解明を目的に、血清miRNAの解析を行った。

【対象と方法】 対象はCOPD患者40名(現喫煙者20名、過去喫煙者20名)と健常者20名(現喫煙者10名、非喫煙者10名)の合計60名。スクリーニングとして、COPD患者および健常現喫煙者各3名の血清を用いてTaqman low-density arrayにより