

第437回

広島大学医学集談会

(平成11年11月4日)

—学位論文抄録—

1. 肺の異型腺腫様過形成のモノクローナリティ

仁 保 誠 治 (内科学第二)

【背景】肺の異型腺腫様過形成 (AAH) は細気管支肺胞上皮癌 (BAC) の前癌病変である可能性が示唆されている。

【対象と方法】女性の肺癌切除材料において病理組織学的に AAH を認めた7症例を対象とした。AAH, BAC, 細気管支上皮化性の細胞を microdissection し、ヒトアンドロゲンレセプター遺伝子の PCR を行い、女性X染色体のランダムなメチル化による不活化を指標としたクローナリティ解析を行った。

【結果】5症例が informative であった。AAH 10病変, BAC 7病変はすべてモノクローナルのパターンを示し、正常肺はポリクローナルであった。BAC に連続する AAH は、2症例いずれも BAC と同一のモノクローナルのパターンを示した。反応性病変と考えられている細気管支上皮化性は2病変いずれもポリクローナルであった。

【結論】AAH はモノクローナルな増殖を示しており、AAH が BAC の前癌病変であることが示唆された。

2. Transcriptionally Targeted *In Vivo* Gene Therapy for Carcinoembryonic Antigen-Producing Adenocarcinoma

(*in vivo* における癌胎児性抗原産生腺癌に対する細胞特異的遺伝子治療)

小 西 太 (内科学第二)

細胞種特異的腫瘍増殖抑制を目的に、癌胎児性抗原 (CEA) プロモーターの使用を検討。

CEA プロモーター、サイトメガロウイルス (CMV) プロモーターにより単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ、LacZ を発現するアデノウイルスベクター (AdCEATK, AdCEALacZ, AdCMVLacZ) を構築。CEA 産生、非産生細胞での LacZ 発現やガンシクロビル (GCV) 感受性を *in vitro*, *in vivo* で検討。また、*in vivo* での隣接効果も検討。IL-6 のプロモーター活

性の増強効果も検討。

CEA プロモーターで CEA 産生細胞に強い LacZ 発現を認めた。AdCEATK で CEA 産生細胞に強い GCV 感受性が導入され、腫瘍増殖抑制を認めた。導入細胞比率10~30%でも隣接効果による腫瘍増殖抑制を認めた。IL-6 で CEA プロモーター活性の増強効果を認めた。

3. Association of β_3 -Adrenergic Receptor Gene Polymorphism with Insulin Resistance in Japanese-American Men

(日系米人男性における β_3 アドレナリン受容体遺伝子多型とインスリン抵抗性の関係)

河 村 智 一 (内科学第二)

ハワイ島在住日系米人男性を対象とし β_3 アドレナリン受容体遺伝子の Trp64Arg 遺伝子多型と肥満、インスリン抵抗性との関連がライフスタイルの欧米化によりいかに影響を受けるか検討した。

全体の本遺伝子異常 allele 出現頻度は0.18であり日本人と同様であった。対象を耐糖能別に分類して解析したところ、IGT 群においてのみ本遺伝子変異を有する群で空腹時 IRI, 2時間 IRI および HOMA が正常群に比し有意に高値を示したが、本遺伝子変異と肥満との関連は明らかではなかった。また BMI が24.1以上の非糖尿病患者において検討したところ、空腹時 IRI, 2時間 IRI, HOMA に加えウエストヒップ比が本遺伝子変異群で有意に高値を示した。

以上より脂肪摂取の増加などライフスタイルの欧米化により、日本人男性においては糖尿病発症前の段階で本遺伝子変異の存在することによりインスリン抵抗性が增大する可能性があると考えられた。

4. 1. Protective effects of pretreatment with Ginsenosides on cardiac and coronary vascular function after hypothermic rat heart preservation

(ラット心低温保存後の心機能及び冠血管機能に対する Ginsenosides 前処置の保護作用)

2. Beneficial effects of Ginsenosides of stems

and leaves on cardiac and coronary vascular functions after 12-hour rat heart preservation

(ラット心12時間保存後の心機能及び冠血管機能に対する Ginsenosides の茎及び葉の保護作用)

張 杰 民 (外科学第一)

Ginsenosides (GS) 前処置による12時間低温保存後のラット心の機能温存効果について検討を行った。

まず根由来の GS 100 mg/kg で前処置し、ラット心を0℃の UW 液内で12時間保存した後、ランゲンドルフ装置で心機能を評価、次いでアセチルコリン及びニトログリセリン投与後の冠血流増加で血管の内皮及び平滑筋細胞機能を検討し、最後に心筋内水分含量を測定した。GS 群では対照群 (生理食塩水で前処置) に比し有意に高い心機能回復率 (収縮機能・拡張機能ともに)、冠血流増加率、心筋水分含量増加抑制を認めた。

次に、近年用いられ始めた茎及び葉由来の GS について同様の実験系で検討した結果、根由来の GS と同様の結果を得た。

GS の前処置により、12時間低温保存によるラット心の虚血・再灌流早期における心機能、冠血管機能が温存されることが示され、薬用植物由来の GS が心保存の有望な薬剤として応用しうる可能性が示唆された。

5. Defective proliferation of primitive myeloid progenitor cells in patients with severe congenital neutropenia

(先天性好中球減少症における骨髓顆粒球系前駆細胞の増殖能異常)

小 西 央 郎 (小児科学)

先天性好中球減少症 (SCN) 4 例の granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) および種々の造血性サイトカインに対する反応性を検討した。SCN 症例の骨髓単核球は血清添加及び無血清培地ともに G-CSF に対するコロニー形成能が低下していた。G-CSF レセプター遺伝子の PCR-SSCP による検討では患者群とコントロール群との間に差を認めなかった。骨髓細胞を CD34 陽性 c-Kit 陽性細胞に純化した細胞のコロニー形成能は患者群で低下していた。CD34 陽性 c-Kit 陽性細胞の単細胞培養で増加するクローン及び 1 クローンの細胞数は患者群で著明に低下していた。SCN 患者の骨髓顆粒球系前駆細胞は G-CSF 及び他の造血性サイトカインに対しても反応性が低下していた。

6. 膀胱腫瘍における細胞増殖動態とレクチン結合性に関する研究

1) ラット膀胱発癌過程における検討

2) ヒト膀胱腫瘍における組織型との関連

植 木 哲 裕 (泌尿器科学)

膀胱癌の前癌病変の特性と予後因子解明のため、ラット発癌過程、人癌、dysplasia の細胞増殖動態、レクチン結合性を検討した。

発癌剤として BBN を使用、組織化学的に BrdU 標識細胞の割合 (LI)、レクチン (SBA, PNA, WGA, Con A) の結合性を評価した。

ラット発癌過程で可逆性、非可逆性の境界病変である PN 過形成で BrdU 標識細胞の基底細胞以外への分布 (+) を PNHB, (-) を PNHA と分類すると PNHB は PNHA より有意に LI が高く、PNHA は発癌剤中止後16週以降 LI が極低値となったのに対し PNHB は乳頭腫、癌へ進行したと考えられた。SBA 結合性は PNHB は PNHA より有意に高値。dysplasia の LI は癌組織と同等。高 LI 症例は5年生存率、膀胱内非再発率が有意に低かった。

BrdU 標識細胞の基底細胞以外への分布、SBA 結合陽性が非可逆性病変の特性、ヒト膀胱癌で LI は予後因子として有用、細胞増殖動態から dysplasia は前癌病変と考えられた。

7. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastrin secretion in patients with duodenal ulcer

(十二指腸潰瘍患者におけるヘリコバクターピロリ感染のガストリン分泌への影響)

1) The association between antral G and D cells and mucosal inflammation, atrophy, and *Helicobacter pylori* infection in subjects with normal mucosa, chronic gastritis, and duodenal ulcer

(正常胃粘膜、慢性胃炎及び十二指腸潰瘍患者における前庭部 G、D 細胞と胃粘膜炎症、萎縮及びヘリコバクターピロリ感染との関連)

2) Comparison of meal-stimulated serum gastrin response in *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer and asymptomatic volunteers with and without *Helicobacter pylori* infection

(ヘリコバクターピロリ陽性十二指腸潰瘍とヘリコバクターピロリ陽性及び無症候健康者における食事負荷血中ガストリン反応の比較)

鎌 田 智 有 (内科学第一)

十二指腸潰瘍患者におけるヘリコバクターピロリ (*H. pylori*) 感染のガストリン分泌への影響について