

検討した。十二指腸潰瘍24例，慢性胃炎24例，正常者47例を対象とし，免疫染色にて前庭部G，D細胞数を検討した。次に十二指腸潰瘍15例，慢性胃炎10例，正常者35例の試験食後血中ガストリン値を測定した。前庭部D細胞数 (no/unit area) は十二指腸潰瘍 2.5 ± 0.2 ，慢性胃炎 5.8 ± 0.7 であった ($p < 0.01$)。試験食後 integrated gastrin response 値 (pg · min/ml) は十二指腸潰瘍 12301.2 ± 1304.7 ，慢性胃炎 8804.9 ± 773.4 であった ($p < 0.05$)。十二指腸潰瘍の発生には，*H. pylori* 感染と共に前庭部D細胞数の著明な減少，これによる血中ガストリン分泌の高反応が関与していることを明らかにした。

8. Development and validation of an ultrasonographic activity index of Crohn's disease

(体外式超音波法を用いたクローン病の活動度のスコア化に関する考案)

二 神 安 弘 (内科学第一)

本研究は非侵襲的検査法である体外式超音波によるクローン病の腸管炎症の活動度のスコア化 Ultrasonographic activity index of Crohn's disease (UICD) を考案し，Crohn's disease activity index (CDAI)，内視鏡，造影X線検査，血液生化学所見と比較検討した。対象はクローン病患者55例で，方法は超音波検査による異常所見を Type A～C に分類し腸管を十二指腸から直腸まで8区分した。Type A: 1，Type B: (腸管壁厚 mm-2) × 2，Type C: (腸管壁厚 mm-2) × 4 点として各区分毎に算出合計した。また内視鏡，造影X線検査は数石像 10，縦走潰瘍 5，アフタ様潰瘍 3，陈旧性変化 1 点とし同様に算出合計した。内視鏡，造影X線による評価と UICD との間では0.79と強い相関係数を示したが，CDAI，血液生化学所見との間では有意ではあるが弱い相関であった。UICD はクローン病の腸管炎症の活動度の客観的な指標で臨床上の有用性

が示唆された。

9. P53 mutations and telomerase activity for the preoperative diagnosis of pancreatic cancer

(p53 およびテロメラーゼによる膵癌術前診断)

1) Telomerase activity for the preoperative diagnosis of pancreatic cancer

(テロメラーゼ活性による膵癌術前診断)

2) The establishment of a preoperative diagnosis of pancreatic carcinoma using cell specimens from pancreatic duct brushing with special attention to p53 mutations

(膵管ブラッシング細胞からの p53 遺伝子変異検出による膵癌診断)

岩 尾 年 康 (内科学第一)

【目的】膵液中の分子生物学的マーカー (p53，テロメラーゼ) を利用した早期の膵癌の診断を目的とした。

【対象】ERCP を行った症例のうち，膵癌59例，慢性膵炎47例，膵管内乳頭腺腫11例を主な対象とした。

【方法】ERCP 時に細胞を採取し，p53 免疫染色，直接塩基配列決定法を行い p53 異常の検出を行った。テロメラーゼ活性は，TRAP 法で検出を行った。

【結果】膵癌44例中36例 (82%) に p53 陽性細胞を認め，慢性膵炎では認めなかった。又，14例については p53 遺伝子解析を行い，14例中12例 (86%) に遺伝子変異を認めた。テロメラーゼ活性は，膵癌15例中13例 (87%) で活性を検出し，膵上皮内癌でも活性を認めた。

【結語】膵液中の p53 異常の検出およびテロメラーゼ活性は，膵癌の補助診断として有用と思われた。テロメラーゼ活性は特に上皮内癌の診断にも有用であった。

第 4 3 8 回

広島大学医学集談会

(平成11年12月2日)

——学位論文抄録——

1. Cdc42 and Rac1 regulate the interaction of IQGAP1 with β -catenin

(低分子量 GTP 結合蛋白質 Cdc42 と Rac1 は標的蛋白質 IQGAP1 と β -カテニンの結合を制御する)

深 田 正 紀 (生化学第一)

カドヘリンを介した細胞間接着はダイナミックに再

構築されることが知られている。カドヘリンが機能するためには β -カテニンと α -カテニンによる裏打ちが必須である。これまでに私は Cdc42 と Rac1 の標的蛋白質 IQGAP1 が β -カテニンに直接結合し、 α -カテニンをカドヘリン/カテニン複合体から解離させることによりカドヘリン接着を負に制御することを明らかにしている。今回、私は Cdc42 と Rac1 が IQGAP1 の機能をどのように制御しているかについて解析を行った。

活性型 Cdc42 と Rac1 は IQGAP1 の β -カテニンへの結合を著しく阻害した。一方、不活性型 Cdc42 と Rac1 は IQGAP1 の β -カテニンへの結合に対し影響を及ぼさなかった。また、活性型 Cdc42 存在下では IQGAP1 を過剰発現させてもカドヘリンを介した接着力は弱まらなかった。したがって、Cdc42 と Rac1 は IQGAP1 の β -カテニンへの結合を阻害することにより、IQGAP1 の機能を阻害し、細胞間接着を正に制御していると考えられる。

2. Axin directly interacts with plakoglobin and regulates its stability

(Axin はプラコグロビンと結合し、その安定性を調節する)

児玉真也(生化学第一)

β -catenin は Wnt シグナル伝達系の構成因子で発生・分化・細胞増殖に関わっており、Axin により安定性を調節されている。 β -catenin と高い相同性を持つ plakoglobin も Wnt シグナル伝達系に関与するが、その詳細は明らかでない。私は本研究において、Axin による plakoglobin の安定性制御機構の解析を行った。Axin と plakoglobin は COS 細胞、SW480 細胞内で複合体を形成し、その結合部位は β -catenin とほぼ同じであった。そして Axin と plakoglobin の結合は β -catenin によって阻害された。また GSK-3 β による plakoglobin のリン酸化は Axin 存在下で促進された。さらに SW480 細胞に Axin を導入すると細胞質の β -catenin および plakoglobin の分解が促進された。以上より plakoglobin は Wnt シグナル伝達系の負の調節因子 Axin により、GSK-3 β によるリン酸化が促進され、その安定性が制御されていることが明らかとなった。

3. Protein expression of cell cycle regulator, P27Kip1, correlates with histopathological grade of non-Hodgkin's Lymphoma

(細胞周期制御蛋白である P27Kip1 の発現は悪性

リンパ腫の悪性度と相関する)

久藤しおり(原医研・分子細胞遺伝)

サイクリン依存キナーゼ抑制因子と B 細胞性非ホジキンリンパ腫の組織学的悪性度との関係を明らかにするために、56名の患者リンパ節での p27, サイクリン D1, サイクリン E の発現をウェスタンブロット法および免疫蛍光組織染色法にて検討した。P27 の発現量は低悪性度群では93%の症例で高値を示し、中悪性度群では50%の症例で高値を示し、高悪性度群ではすべての症例で低値を示した。p27 の発現量と組織学的悪性度には強い相関が見られた ($p < 0.01$)。患者生存率を検討した結果、p27 発現量の低下は短い予後と相関することがわかった。サイクリン D1 はマントル細胞性リンパ腫と高悪性度群で高値を示した。サイクリン E は31症例中18名で極僅かしか発現されていないことがわかった。サイクリン E の蛋白発現と悪性度には相関はなかった。これらの結果より p27 蛋白の発現量はB細胞性非ホジキンリンパ腫の補助診断および予後判定になり得ることが明らかになった。

4. Immunological properties of tumor cells genetically modified to secrete interleukin-2

(IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞の免疫学的特性)

高島郁博(原医研・腫瘍外科)

IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞の免疫学的特性について検討した。

- 1) IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞を同系マウスの皮下に接種した場合、完全に拒絶された。
- 2) ノードマウスを用いた同様の実験では、腫瘍形成が認められ、拒絶されなかった。
- 3) IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞を同系マウスの腹腔内に接種した場合、予後の延長が認められたが、拒絶には至らなかった。
- 4) IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞に放射線を照射した場合、腫瘍原性は完全に消失したが、IL-2 分泌は少なくとも5日間は保たれていた。
- 5) 放射線照射 IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞を親株投与前後に同系マウスの腹腔内に接種した場合、予後の延長が認められた。
- 6) 放射線照射 IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞で免疫されたマウス脾細胞には、親株に対して傷害性を有する効果細胞の誘導が認められた。以上より、IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞は有意な免疫原性を有し、新しい癌免疫療法の一つと成る可能性が示唆された。

5. Inhibitory Effects of a Lecithinized Superoxide