

### Dismutase on Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis in Mice

(マウスブレオマイシン肺線維症モデルに対するレシチン化 SOD の線維化抑制効果)

玉川 孝太郎 (内科学第二)

本研究では、新たに開発されたレシチン化 Superoxide dismutase (PC-SOD) の肺線維症治療薬としての可能性を検討するため、BLM 腹腔内投与によるマウス肺線維症モデルに PC-SOD, mPSL を投与し、肺組織所見スコア、肺組織中 hydroxyproline 量、BAL 所見、RT-PCR 法による BAL 細胞の mRNA 発現量を測定した。その結果、PC-SOD 1 mg 投与群で有意な線維化抑制効果が認められたが、PC-SOD 10 mg 投与群、mPSL 投与群では有意な効果は認められず、併用投与によっても付加効果は認められなかった。BAL 細胞の検討では、PC-SOD 投与群に総細胞数の減少と好中球、リンパ球比率の低下を認め、PC-SOD 投与群、mPSL 投与群に IL-1 $\beta$ , PDGF-A mRNA 発現の抑制が認められた。とくに PDGF-A の発現は PC-SOD 1 mg 投与群において他群に比べ有意に抑制された。

本研究により、PC-SOD が肺線維症治療に有効である可能性とその効果機序に PDGF-A の抑制が関与している可能性が示された。

### 6. Association of apolipoprotein E polymorphism, lipid metabolism and insulin resistance in Japanese and Japanese-American women

(日本人および日系米人女性におけるアポ E 表現型と脂質代謝、インスリン抵抗性の関連)

渡邊 武彦 (内科学第二)

【目的】アポ E 表現型と脂質代謝インスリン抵抗性の関連が、環境因子にどのように影響されるかを検討をした。

【対象・方法】日本人女性540名および日系米人女性635名を対象にアポ E 表現型を決定した。

【結果】非糖尿病の日本人および日系米人のアポ E 表現型および遺伝子出現頻度は両群間で差を認めなかった。日本人では中性脂肪 (TG) 値はアポ E2 群で最も低値であり、アポ E4 群で最も高値であった。TG 値はアポ E4 群が最も高値を示し、E2 群でも高値を示した。日本人と日系米人で FIRI 値はアポ E 表現型間で有意な差異を認めなかった。日本人においては average effect は  $\epsilon 4$  allele のみで TG 値を増加させた。一方日系米人においては  $\epsilon 4$  allele と  $\epsilon 2$  allele で TG 値を増加させた。日系米人の E2 群では FIRI 値は TG 値と有意な関連が認められなかった。

【考察】 $\epsilon 2$  allele と高 TG 血症の間にはインスリン抵抗性増強の他に果糖過剰摂取などの食事因子、閉経後の女性ホルモンの状態といった因子が介在していると考えられた。

### 7. 耐糖能低下の動脈硬化に及ぼす影響に関する検討

井上 典子 (内科学第二)

1985から97年までに当所で経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を施行した9,268例を対象に大動脈脈波速度 (PWV) を動脈硬化の指標として、耐糖能低下の動脈硬化に及ぼす影響及び PWV と動脈硬化性疾患死亡の関連について検討した。

PWV 値は年齢と有意な正相関を認め、また、耐糖能低下と共に有意に上昇した。耐糖能別に PWV の関連因子をみると男女とも境界型で空腹時インスリン (FIRI) と有意に関連した。超音波断層検査で画像的に動脈硬化を評価できる頸動脈内膜中膜複合厚と PWV は有意な相関を認めた。PWV と虚血性心疾患死亡率及び脳血管疾患死亡率の関連は、両疾患ともに年齢を調整した  $\Delta$ PWV が上昇するにつれ高率となった。

PWV は動脈硬化の指標として有用であった。動脈硬化は軽度の耐糖能低下時よりすでに進展しており、これを予防するには早期からのライフスタイルの適正化による耐糖能の改善が重要である。

### 8. Pathogenesis of cleft palate in mouse embryos exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD).

(2, 3, 7, 8 四塩化ジベンゾパラジオキシン (TCDD) 曝露マウス胚子の口蓋裂誘発機序)

高木 敏男 (耳鼻咽喉科学)

2, 3, 7, 8 四塩化ジベンゾパラジオキシン (TCDD) は、マウス胎児に口蓋裂を誘発し、それは口蓋突起内側縁上皮細胞 (MEE) の細胞死が抑制されるためとされてきた。本研究では、癒合前後の時期の MEE と口蓋突起間葉細胞の細胞動態を BrdU 法、TUNEL 法を用い観察した。また二次口蓋突起の発達の指標として、挙上させた後の二次口蓋突起間の距離を測定した。結果としては、細胞の増殖はむしろ早期に低下していること、MEE の細胞死は予定時期にみられることが明らかにされ、癒合前の TCDD 投与群での間葉細胞における BrdU 陽性率の低下、および二次口蓋突起間距離の開離がみられた。これは従来の仮説とは相違して TCDD 投与により二次口蓋突起の発達、挙上が阻害されることを示した。これらの所見から TCDD 投与に