

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 β , 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 Δ 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、挙上は阻害されることを示した。これらの所見から TCDD 投与に

よる口蓋裂誘発は、口蓋突起の癒合の阻害というよりは、発達の阻害、挙上の遅延によって接触が起こらないためであると結論できる。

9. Role of bile salt hydrophobicity in distribution of phospholipid species to carriers in supersaturated model bile solutions

(過飽和人工胆汁中の脂質担送体へのリン脂質分子種の分配における胆汁酸疎水性強度の影響について)

土本 伝 哉 (内科学第一)

【背景】胆汁中脂質の存在様式は、胆汁酸ミセル形成能や、リン脂質疎水性強度に規定される。本研究では、胆汁酸疎水性強度の胆汁脂質分布に与える影響をリン脂質分子種に着目し検討した。

【方法】コレステロール過飽和人工胆汁を作製し、疎水性強度の異なる胆汁酸を含むバッファーを用いたゲルクロマトグラフィー法で、ベジクル、ミセル分画に分離し、各分画の脂質を測定した。又各分画のリン脂質疎水性強度を逆相高速液体クロマトグラフィー法の溶出時間から算定した。

【結果】胆汁酸疎水性強度に対し脂質のベジクル分画への分布は逆相関、ミセル分画へのそれは正の相関、ベジクル分画のコレステロールリン脂質比 (以後 C/P 比) は、正の相関、ベジクル分画のリン脂質疎水性強度は逆相関を示した。

【結語】胆汁中胆汁酸疎水性強度の増大は、ベジクル分画の C/P 比上昇と、ベジクル分画のリン脂質疎水性強度減少により胆汁のコレステロール保持能を低下させる。

10. Enhanced expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in gastric mucosa of gastric cancer patients

(胃粘膜における誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) およびニトロチロシンの発現と胃癌発生との関連)

後藤 豊子 (内科学第一)

Hp 感染と胃癌の関連を明らかにするため、胃粘膜における iNOS とニトロチロシンの発現を検討した。対象は1975から1992年の間に胃内視鏡検査を施行し、長期経過観察中に胃癌が発生した34例、胃癌が認められなかった *Hp* 陽性群51例、*Hp* 陰性群8例である。初回の検査時に採取した組織を用い、iNOS とニトロチロシンの発現は免疫染色法、炎症の程度はHE染色、*Hp* 感染は Giemza 染色標本にて行った。iNOS とニ

トロチロシンの発現は、*Hp* 陰性群に比べ *Hp* 陽性群で有意に高率で、*Hp* 陽性群のうち、胃癌発生群と *Hp* 陽性コントロール群を比較すると、組織障害および *Hp* 感染の程度には差がなかったが、iNOS およびニトロチロシンの発現レベルは、前者で有意に高値であった。iNOS とニトロチロシンの発現は *Hp* 感染により増加し、これらの過剰発現が胃癌発生の一因として関与していることが示唆された。

11. Ergonovine-Induced Alterations in Coronary Flow Velocity Preceding Onset of Occlusive Spasm in Patients without Significant Coronary Artery Stenoses

(冠攣縮性狭心症のエルゴノビンによる冠動脈攣縮誘発時に生ずる冠血流速度変化)

山田 忠 克 (内科学第一)

本研究では冠動脈攣縮時の冠循環の変化を経時的に測定しその臨床的有用性について検討した。対象は冠攣縮性狭心症20例と冠動脈に異常のなかった胸痛症候群27例。ドップラーガイドワイヤーを冠動脈内に挿入しエルゴノビンによる冠攣縮誘発時の冠血流速度をモニターした。胸痛症候群例では拡張期流速は軽度増加した。一方、冠攣縮性狭心症例では2種類の特徴的な血流速度変化がみられた。第1型は初期に流速の増加の後、突然減少する変化 (16/20例)、第2型としては徐々に減少する変化 (3/20例) がみられた。以上の特徴的な変化から誘発開始後1分以内に血流速度の100%以上の増加を異常高流速、また開始後3分間で50%未満への減少を異常低流速と設定した。この診断基準による感度は誘発開始から、1分後35%、2分後75%、3分後85%と良好であった。異常血流速度は心電図の虚血性変化より早期に出現し冠攣縮の早期検出が可能と考えられた。

12. Gallyas- and tau-positive glial structures in motor neuron disease with dementia

(痴呆を伴う運動ニューロン疾患にみられたガリアス染色陽性、タウ陽性のグリア細胞内異常構造物の検討)

野田 公 一 (内科学第三)

痴呆を伴う運動ニューロン疾患の三剖検例に認めたガリアス染色陽性、タウ陽性のグリア細胞内異常構造物について検討した。これらは主に、海馬、海馬傍回、扁桃体のニューロピルに存在し、糸状あるいはグリア細胞の核を取り巻く様相を呈していた。ガリアス染色と炭酸脱水素酵素2に対する一次抗体を用いた免疫組