

### growth factor/thymidine phosphorylase in human gallbladder lesions

(ヒト胆嚢病変における血小板由来血管内皮細胞増殖因子/チミジンホスホリラーゼの発現)

山本 滋 (内科学第一)

【目的】胆嚢病変における vascular endothelial growth factor (VEGF) と thymidine phosphorylase (TP) 発現の検討をした。

【方法】VEGF mRNA と蛋白の発現を検討し、PCNA-LI の評価を行った。TP に関しては、免疫染色と ELISA による評価をした。

【結果】VEGF 蛋白は、胆嚢癌先進部に強く発現し、mRNA 発現は蛋白の発現強度と相関した。VEGF 発現は血管数とよく相関したが、PCNA-LI や臨床病理学的因子との相関関係は無かった。TP は癌組織の上皮系細胞と間質細胞に高率に発現し、その間質細胞の多くは、マクロファージであった。ELISA で測定した癌組織の TP 蛋白レベルは、正常粘膜より高値で、間質細胞の TP 発現強度とよく対応した。TP 発現は血管数と相関しなかったが、深達度・リンパ節転移・病期に有意な相関を認めた。

### 5. Clinical significance of MUC1 and E-cadherin expression, cellular proliferation, and angiogenesis at the deepest invasive portion of colorectal cancer

(進行大腸癌浸潤先進部における MUC1, E-cadherin の発現, 細胞増殖, 及び血管新生の臨床的意義)

木村 敏久 (内科学第一)

進行大腸癌浸潤先進部における MUC1 発現, E-cadherin 発現, 細胞増殖活性, 及び血管新生と悪性度・予後との関連を検討した。

【対象と方法】外科的切除された進行大腸癌110例を用い、MUC1 発現, E-cadherin 発現, 細胞増殖活性の指標として Ki-67, 及び血管新生の指標として CD34 を免疫組織化学的に検索・検討し臨床病理学的因子との関連を検討した。用いた抗体は抗 MUC1 抗体 KL-6, 抗 E-cadherin 抗体 HECD-1, 抗 Ki-67 抗体 MIB-1, 及び抗 CD34 抗体 NU-4A1 である。

【結果と考察】癌浸潤先進部 MUC1 の発現, E-cadherin 発現の減弱, Ki-67 labeling index (LI), 及び MVC はすべて脈管侵襲, 転移および予後と有意に関連し, 悪性度の指標として有用である事が明らかになった。特に MUC1 発現と E-cadherin 発現の減弱の組み合わせ, Ki-67 LI と MVC の組み合わせはより予後の推定に有用であった。これらとその他の臨床病理学

的因子を含めた多変量解析の結果では, MVC が最も予後推定に重要な因子であった。

【結語】大腸癌浸潤先進部における MUC1, E-cadherin, Ki-67 LI, 及び MVC は進行大腸癌の悪性度の指標として, 予後の推定や追加治療の必要性判定などに有用であり, その中でも MVC が最も重要な因子であると考えられた。

### 6. Low density lipoprotein (LDL) binding affinity for the LDL receptor in hyperlipoproteinemia

(高脂血症患者における低比重リポ蛋白 (LDL) の LDL 受容体結合活性に関する検討)

豊田 康嗣 (内科学第一)

IIa, IIb, IV 型の各種高脂血症患者と健常者を対象とした。血清から超遠心法により LDL を分離し, 組成・粒子径および LDL 受容体に対する結合活性の分析を行った。受容体結合活性は <sup>125</sup>I でラベルした正常 LDL との competition assay により測定した。血清トリグリセライド (TG) 濃度が高くなるほど, LDL 分画の組成に占める TG・蛋白の比率が増加し, コレステロール・リン脂質の比率は減少していた。血清 TG 濃度と LDL 粒子径との間には強い逆相関を認めた。高 TG 血症患者の LDL は LDL 受容体結合活性が低下しており, 低下の程度は血清 TG の上昇度に並行していた。ベザフィブラート投与による高 TG 血症の改善に伴い, LDL 粒子に認められた組成・粒子径・受容体結合活性の異常はいずれも正常化した。抗酸化作用のあるプロブコール投与のみでは改善しなかった。受容体結合活性の低下した LDL は血中滞在時間の延長をきたし, 酸化などの変性を受けやすくなる一因と考えられ, 動脈硬化発症・進展予防における高 TG 血症治療の重要性が示唆された。

### 7. Effect of antisense human telomerase RNA (hTR) transfection on the growth of human gastric cancer cell lines

(ヒト胃癌細胞株の増殖におけるアンチセンス-ヒトテロメラーゼ RNA トランスフェクションの効果)

仲 一 仁 (病理学第一)

ヒト胃癌細胞株にヒトテロメラーゼ RNA (hTR) のアンチセンス RNA 発現ベクターをトランスフェクションして増殖抑制効果を検討した。アンチセンス hTR 発現ベクターは米国 Geron 社の Harley 博士より供与された。MKN-1, TMK-1 細胞はアンチセンス hTR 発現ベクター導入により細胞死, あるいは細胞老化が誘導された。これらの効果は hTR のアンチセ

ンス RNA によってテロメラーゼ活性が阻害され、テロメア長が生存に必要な限界以下に短縮した結果であると考えられた。一方、MKN-28 細胞のアンチセンス hTR 導入株は著明なテロメア長の短縮を認めた。しかし、この MKN-28 のアンチセンス hTR 導入株は短縮したテロメア長を維持したまま増殖し続け、その増殖にはテロメラーゼ活性亢進、Bax の発現低下、並びに細胞老化関連分子6-16の発現上昇が関与している可能性が示唆された。

#### 8. DNA hypermethylation at the pS2 promoter region is associated with early stage of stomach carcinogenesis

(胃癌発生早期に認められる pS2 遺伝子のプロモーター領域のメチル化)

藤本 淳也 (病理学第一)

pS2 は、trefoil 蛋白とよばれ、その機能は、増殖促進、蛋白分解酵素阻害、胃粘膜保護などが考えられている。又、pS2 遺伝子を不活化したマウスにおいて、胃の腺腫や腺癌の発生することが見いだされたことから、pS2 は胃特異的癌抑制遺伝子として注目されている。そこで、胃粘膜、腸上皮化生および胃腺腫、胃癌組織、胃癌細胞株における pS2 の発現を検討し、さらに発現制御機構を知る目的で pS2 遺伝子のプロモーター領域のメチル化を解析した。これらの結果から、プロモーター領域のメチル化による pS2 の発現減弱が、胃癌、特に高分化腺癌のみならず腸上皮化生および腺腫に頻発することから、メチル化による pS2 の発現減弱が胃の高分化型腺癌発生段階のきわめて早期に関与することが示唆された。

#### 9. Habituation of event-related potentials in patients with Parkinson's disease.

(パーキンソン病における事象関連電位の馴化)

江 春輝 (内科学第三)

【目的】パーキンソン病患者 (PD) で多くの反復刺激による事象関連電位 (ERP) の変化を検討した。

【対象と方法】PD 群12名と対照群9名で聴覚オドボール課題による ERP を90回連続記録し、90回の反応を9 block に分割し、2-way ANOVA (群×block) と3-way ANOVA (群×block×電極) により分析した。

【結果】PD 群では対照群に比べ N100, P300 潜時が延長したが、P300 振幅のみが有意に低下していた。P300 潜時は両群で連続刺激により延長したが、N100 潜時は PD 群でのみ延長した。PD 群では Cz, Pz で、

対照群では Fz で P300 振幅と block 数の間に有意な負の相関がみられた。

【考察】ERP の90回連続記録は情報処理過程における微細な変化を検出することができる。PD では、とくに連続記録による N100 潜時の延長が特徴であった。

#### 10. Meiotic segregation analysis in men of translocation carrier by fluorescence in situ hybridization (FISH 法による転座保因者の精子形成時における転座染色体の分離機構に関する研究)

本田 裕 (産科婦人科学)

切断点の異なる t (3;9) 相互転座保因男性2名と t (14;21) ロバートソン型転座保因男性1名の精子形成時の染色体分離機構と相互転座保因者2名の精子形成時の interchromosomal effect を FISH 法を用いて検討した。その結果、相互転座保因者2名の精子はいずれもその約50%が、ロバートソン型転座保因者の精子はその約10%が不均衡型であったが、この頻度は理論的頻度と大きな差異を認め、これは第一減数分裂時の転座染色体の不均等な分離や maturation arrest による染色体異常精子の淘汰に起因すると考えられた。また、相互転座保因者2名の各々の染色体構成様式別の精子の頻度には差を認め、これは切断点の違いによる染色体相同部の組み換え率や maturation arrest による精子の淘汰率の差と考えられた。一方、相互転座保因者2名の12番、17番、18番、X、Y 染色体の数的染色体異常率は対照と差がなく、相互転座保因者2名の精子形成時の interchromosomal effect は認められなかった。

#### 11. $\alpha$ 1-adrenoceptor subtypes and effect of $\alpha$ 1A-adrenoceptor agonist NS-49 on guinea pig nasal mucosa vasculature

(モルモット鼻粘膜血管における  $\alpha$ 1 アドレナリン受容体サブタイプの役割と  $\alpha$ 1A アドレナリン受容体アゴニスト NS-49 の効果の検討)

谷 光徳晃 (耳鼻咽喉科学)

$\alpha$ 1 アドレナリン受容体は  $\alpha$ 1A,  $\alpha$ 1B,  $\alpha$ 1D に亜分類されることが明らかになった。これらの分布は動物種及び器官により差が大きく、それを明らかにすることが現在非常に興味を持たれている。血管収縮性点鼻薬の作用は鼻粘膜血管平滑筋の  $\alpha$  アドレナリン受容体を介するといわれている。今回モルモット鼻粘膜における  $\alpha$ 1 アドレナリン受容体のサブタイプの役割を明らかにし、更に  $\alpha$ 1A アドレナリン受容体を選択