

的な新しく開発されたアゴニスト NS-49 効果を検討した。

モルモット鼻粘膜血管平滑筋は非選択的  $\alpha$  アゴニストであるノルアドレナリンに対し濃度依存性に収縮した。アンタゴニストを用いた実験の結果、この収縮は  $\alpha 1$  アドレナリン受容体の中でも  $\alpha 1A$  サブタイプを介すると考えられた。また、NS-49 はモルモット鼻粘膜  $\alpha 1A$  アドレナリン受容体に対し部分的アンタゴニストとして作用すると考えられた。

## 12. Point-mutations related to the loss of batrachotoxin binding abolish the grayanotoxin effect in $Na^+$ channel isoforms

(ナトリウムチャンネルアイソフォームにおいてバトラコトキシン結合阻害に関連する点突然変異はグラヤノトキシンの効果を消失させる)

石井 秀将 (耳鼻咽喉科学)

Wang らは、ラットの骨格筋ナトリウムチャンネル ( $\mu 1$ ) に点突然変異を導入することで、バトラコトキシンの作用が消失することを報告した。今回我々は、Wang らの報告した  $\mu 1$ -I433K,  $\mu 1$ -N434K,  $\mu 1$ -L437K の各変異チャンネルを作成し、ラットの心筋チャンネル (RH1) についても、これに相当する V406K, N407K, L410K 変異チャンネルを作成した。これらのチャンネルを HEK293 細胞に発現させ、ホールセルパッチクランプ法でグラヤノトキシンの効果を検討した。

$\mu 1$ , RH1 のいずれにおいても、野生型チャンネルでは、グラヤノトキシン存在下に脱分極パルスを反復することで、不活性化しない定常内向き電流の増加が観察されたが、各変異型チャンネルでは、グラヤノトキシンの効果が観察されなかった。

今回の研究から、バトラコトキシンとグラヤノトキシンの結合部位は少なくとも部分的に共有されていることが示唆された。

## 13. Effect of FC43se on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in rats

(エンドトキシン誘発 DIC ラットにおける FC43se の効果)

落久保 裕之 (外科学第一)

エンドトキシン誘発 DIC ラットにおいて FC43se の効果を検討した。生食のみを投与する N 群、生食と FC を投与する FC-C 群、LPS と生食を投与する C 群、LPS と FC を投与する FC 群の 4 群に血小板、PT、APTT 及びサイトカインを測定した。N 群と C 群の比

較では測定した項目すべてに有意差を認めた。次に FC-C 群及び N 群では IL-4, IL-10, TNF において有意に FC-C 群の上昇を認めた。C 群及び FC 群において血小板は FC 群が C 群に比し減少を有意に抑制し、PT, APTT 延長が抑制された。サイトカインは FC 群で IL-6, IL-10, TNF が有意に上昇していた。FC43se は Endotoxin 誘発 DIC ラットにおいて血小板の減少、凝固時間延長抑制効果を有し、炎症性サイトカインである TNF の増加を促すが、抗炎症性サイトカインも増加させることにより DIC に対しての有効性が示唆された。

## 14. Study of left ventricular bypass using Wankel type semipulsatile blood pump.

(ワンケル型半拍動流血液ポンプを用いた左心バイパスの研究)

三井 法真 (外科学第一)

ワンケル型半拍動流血液ポンプを左心補助バイパスに利用する場合の血行動態に関して、コンピューターシミュレーションにて解析を行い、また動物実験によって検討を行った。コンピューターシミュレーションでは心不全の程度が増加するにつれて左室心拍出量 (COLV), 大動脈圧 (AoP), tension time index (TTI), diastolic pressure time index (DPTI), endocardial viability ratio (EVR) は低下, 左房圧 (LAP) は上昇し, 補助流量が増加するにつれて AoP, TTI, DPTI は上昇, COLV, LAP, pulse pressure (PP), pulsatility indicator (PI) は低下した。動物実験ではワンケル型血液ポンプを仔牛の左房と上行大動脈の間に植え込んだ。回転数の上昇に伴い補助流量, 平均大動脈圧は増加, PP, PI は低下し, コンピューターシミュレーションの場合と同様の傾向を示した。半拍動流血液ポンプは, 非拍動流血液ポンプに比べてより生理的と考えられ, 近い将来における臨床応用が期待される。

## 15. Lack of CD44 variant 6 expression in advanced extrahepatic bile duct/ampullary carcinoma

(進行肝外胆管癌, 乳頭部癌における CD44 variant 6 発現の欠失)

横山 雄二郎 (外科学第一)

接着分子 CD44 は細胞間, 細胞と細胞外マトリックスとの接着に関与しており, さまざまな腫瘍においてその発現異常と腫瘍の進展と転移の関係が報告されている。筆者は肝外胆管癌と乳頭部癌における CD44 standard (CD44st) と CD44 variant 6 (CD44v6) の発現を検討した。免疫組織染色を胆管癌, 乳頭部癌 36 例

に対して行い、そのうち13例 (36.1%) の腫瘍で CD44v6 を発現していた。その13例中2例 (15.4%) でのみリンパ節転移を認めたのに対し、CD44v6 陰性の23例中14例 (60.9%) でリンパ節転移を認めた ( $p < 0.01$ )。さらに CD44v6 陰性例は予後不良であった ( $p < 0.05$ )。CD44v6 陽性例13例中11例では CD44st も陽性であり、CD44st 発現の欠失も患者の予後を不良とする因子であった。免疫組織染色で CD44v6 陰性の腫瘍に対し RT-PCR Southern blot hybridization を行い mRNA レベルでの CD44v6 発現の欠失も証明された。CD44 特に CD44v6 の発現欠失はリンパ節転移、不良な予後に関係し、これら肝外胆管癌、乳頭部癌を有する患者の予後予測因子となりうると考えられた。

#### 16. Flow balance between the left and right cardiac output of an eccentric roller type total artificial heart (偏心ローラ駆動式完全人工心臓の左右流量バランスについて)

和田 秀一 (外科学第一)

小型完全植え込み型人工心臓の実用化のため、偏心ローラ駆動式人工心臓の開発を行っている。この人工心臓は左右の心拍出量の比が一定である。コンピューターシミュレーション、モック試験、山羊を用いた動物実験を行い、この人工心臓における左右心バランス及び心房間シャント作成の有用性を検討した。コンピューターシミュレーションでは、心房間シャントを作成することで左右の流量差が 1.2 L/min まで変化した場合でも左右の心房圧の 10 mmHg 以内に収めることができる結果となった。モック試験では、心房間シャントの抵抗値が 8 mmHg・min/L 程度の心房間シャントを作成すれば有用と考えられた。動物実験では、ローラポンプ型人工心臓を駆動した時、気管支動脈を介して血流は左心拍出量の約10%と推測され、左右の流入口の間にシャントを作成することにより、生体が必要とする左右の流量に対して適切に対応できることが明らかになった。

#### 17. Differential expression of facilitative glucose transporter (GLUT) genes in primary lung cancers and their liver metastases.

(肺癌原発巣および肝転移巣における促進拡散型グルコース輸送担体遺伝子発現量の検討)

倉田 宝保 (内科学第二)

【背景・目的】悪性細胞は正常細胞に比し、グルコースの取り込み、利用が亢進している。これは近年分離された GLUT を介して行われている。今までに多く

の癌種で GLUT の高発現が報告されており、予後不良因子の一つと考えられている。今回、我々は剖検肺癌症例の原発、肝転移巣での GLUT の発現量を比較検討した。

【方法】35症例、105剖検検体 (10の肝転移巣を含む) を RT-PCR 法を用いて GLUT 1, 3, 5 の発現量を分析した。

【結果】原発巣は、正常肺に比し GLUT 1 が有意に高発現を示した。肝転移巣では、原発巣と比べ GLUT1 は差を認めなかったが、GLUT 3, 5 が高発現を示し、原発巣と転移巣での GLUT の発現形態が異なることを示した。

#### 18. Microsomal epoxide hydrolase genotypes and chronic obstructive pulmonary disease in Japanese

(日本人における慢性閉塞性肺疾患と microsomal epoxide hydrolase 遺伝子多型の関連性の検討)

好川 基大 (内科学第二)

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、慢性気管支炎あるいは肺気腫による気流閉塞を特徴とする疾患で、その主因は喫煙である。最近英国人において、microsomal epoxide hydrolase (mEPHX) の遺伝子多型が COPD 発症に関連性を示すことが報告された。今回我々は、旧大久野島毒ガス工場退職者 (毒ガス傷害者) を含む日本人358例を対象に、PCR-RFLP 法を用い、COPD と mEPHX 遺伝子多型の関連性について検討した。日本人全体における mEPHX 遺伝子アリル頻度は、英国やフランスの報告とは有意に異なり、人種差の存在が示唆された。遺伝子型の分布は、健康人、肺癌患者、毒ガス傷害者の間で有意差を認めなかった。毒ガス傷害者において、mEPHX 遺伝子型頻度は COPD 患者 (40例) と非 COPD 患者 (140例) との間には有意差を認めなかったが、COPD 患者における重症度との関連性が示唆された。

#### 19. 気管支喘息に対する精製ダニ排泄物抗原による減感作療法の臨床的検討

麻 奥 良子 (内科学第二)

減感作療法は古くより気管支喘息などのアレルギー疾患に対する根治療法として位置づけられてきた。現在、減感作療法がかかえている喘息発作の誘発やアナフィラキシーショックなどの副作用の問題は治療抗原液が粗抗原であるためと考えられる。そこでより安全で、効果的な減感作療法を確立することを目的とし、精製ダニ排泄物抗原による減感作療法を試みた。分離