

性がある。2) 高血糖よりむしろ高血圧が腎症の発症、進展それぞれに関与する。3) 腎症の発症に遺伝的素因の関与の可能性も考えられた。

8. Role of P-glycoprotein in blood-aqueous barrier (血液房水柵における P-糖蛋白質の役割)

1. Role of P-glycoprotein in distribution of rhodamine 123 into aqueous humor in rabbits

(ローダミン123の家兎房水中への分布における P-糖蛋白質の役割)

2. Role of P-glycoprotein in ocular clearance of rhodamine 123 in rabbits

(ローダミン123の家兎眼クリアランスにおける P-糖蛋白質の役割)

梶川 哲 (眼科学)

【目的】血液房水柵における P-糖蛋白質 (Pgp) の役割について検討した。

【方法】①薬物の血漿から房水への分布：ローダミン123 (Rho-123, Pgp 基質) あるいはローダミンB (対照薬物) を家兎の耳静脈から投与し、両者の房水分布を経時的に測定した。また、キニジン (Pgp 阻害剤) を予め点眼投与し、房水中のキニジン濃度と両薬物の房水分布の関係を解析した。②薬物の房水からの排出：Rho-123 と FITC デキストラン (対照薬物) を前房内に投与し、両者の房水からの消失速度をキニジンの共存下と非共存下で経時的に測定した。

【結果】①Rho-123 の血漿から房水への分布は Pgp に制限され、キニジン点眼により分布は増加した。②Rho-123 の房水からの排出は Pgp に促進され、キニジン点眼により排出は抑制された。

【結論】血液房水柵における Pgp は、前眼部組織の防御機構として機能していることが示された。

9. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer.

(転移性乳癌における実用的予後予測モデルの構築とその妥当性の検討)

山本 昇 (内科学第二)

【背景】転移性乳癌の予後は多様で治療の個別化が必要。

【目的】予後予測モデル (PI) 構築と妥当性検討。

【方法】第Ⅲ相試験に登録した症例を対象に多変量解析による PI を作成。妥当性は国立がんセンターでの転移性乳癌症例で検討。

【結果】多変量解析で術後補助化学療法 (ADJCT),

遠隔リンパ節転移 (DLNs), 肝転移 (HEP), LDH, 無病生存期間 (DFI) の5因子が得られ,

PI=ADJCT (なし=0, あり=1)

+DLNs (なし=0, あり=1)

+HEP (なし=0, あり=1)

+LDH (正常=0, 上昇=1)

+DFI (≥24ヶ月=0, <24ヶ月=2)

を作成、症例を low, intermediate, high の3群に細分化した。MST は各々45.5, 24.6, 10.6ヶ月で、妥当性検討では MST は各々49.6, 22.8, 10.0ヶ月であった。

【結論】PI は転移性乳癌の細分化が可能で、予後予測や個別化治療に有用と考えられる。

10. レニン-アンジオテンシン系と心筋梗塞の関連—農村型地域における検討—

友弘 康之 (内科学第二)

近年、遺伝的冠危険因子としてレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の遺伝子多型が注目されている。しかし RAS 遺伝子多型と冠動脈疾患の関連については定まった見解が得られていない。これまでの本邦からの報告は都市部からのものが多いが、本研究においては農村型地域において検討した。

国立療養所広島病院の心筋梗塞患者134例を対象とした。ACE 遺伝子多型は PCR を用いて、AGT 遺伝子 M235T 多型、アンジオテンシン II 1型受容体 (AT1R) 遺伝子多型については PCR-RFLP により決定した。

AGT 遺伝子 M235T 多型は心筋梗塞との関連を認めたが、ACE 遺伝子多型、AT1R 遺伝子多型については関連を認めなかった。

本研究の心筋梗塞患者は農村型地域の特徴を有しており、こうした環境因子のもとでは AGT 遺伝子 M235T 多型の影響が強く現われ、ACE 遺伝子多型は重要でないのかもしれない。

11. 高インスリン血症と経皮的冠動脈形成術後の再狭窄との関連についての臨床的検討

五明 幸彦 (内科学第二)

【目的】高インスリン血症と経皮的冠動脈形成 (TCA) 後の再狭窄との関連について検討した。

【方法】対象は待期的 PTCA に成功し、糖負荷試験が行われた69例。冠動脈造影所見は定量的に解析した。再狭窄群と非再狭窄群の血漿インスリン濃度、さらにΣインスリン (糖負荷前, 後30分, 60分, 120分値の総和) 値を4分割し、再狭窄との関連を検討した。

【結果】(1) 再狭窄は31例。糖負荷後30分, 60分とΣインスリン値が再狭窄群で有意に高値であった。

冠動脈危険因子は差を認めなかった。(2) Σ インスリン最高値群の再狭窄率は82.4%で低値群の32.7%より有意に高かった。 Σ インスリン最高値群における再狭窄のオッズ比は3.10 (95%信頼区間, 1.65-6.77), 冠危険因子と ACE 阻害薬で調整したオッズ比は3.43 (1.51-9.54) であった。非糖尿病例におけるオッズ比は3.59 (1.74-9.53) であった。

【結論】高インスリン血症は PTCA 後再狭窄の危険因子であることが強く示唆された。

12. Overcoming of multidrug resistance by introducing the apoptosis gene, bcl-Xs, into MRP-overexpressing drug resistant cells

(MRP 発現多剤耐性細胞におけるアポトーシス誘導遺伝子 bcl-Xs 導入による耐性克服の検討)

大井 裕子 (原医研・腫瘍外科)

癌化学療法における多剤耐性機序に、P-gp, MRP などの膜蛋白質の過剰発現が関与していることが知られており、膜蛋白質の修飾による耐性克服が試みられてきたが、その臨床効果は不十分であった。一方で、抗癌剤による抗腫瘍効果にアポトーシス誘導が関与していることが報告され、MRP 発現多剤耐性細胞 KB/7D において、アポトーシス誘導遺伝子 bcl-Xs の発現が低下している点に着目し、KB/7D に bcl-Xs を遺伝子導入することにより耐性克服を試みた。bcl-Xs 導入クローンでは、アポトーシス誘導により KB/7D が耐性であった複数の抗癌剤に対して感受性の増加が見られた。又、MRP の発現は導入前と変化なく、膜蛋白質を修飾することなくアポトーシス誘導により耐性克服が可能であった。以上より、臨床材料で膜蛋白質の過剰発現が耐性の原因と考えられていた腫瘍に対し、アポトーシス誘導による耐性克服の可能性が示唆された。

13. 日系人と広島県人の高血圧発症における高インスリン血症の役割に関する研究

住田 公昭 (内科学第二)

40~79歳のハワイ、ロサンゼルス在住日系米人(436名, 733名)と広島県人(884名)を対象に、日系米人の高血圧発症における高インスリン血症の役割について検討した。高血圧の頻度は、男女ともハワイ在住日系米人で最も高く、広島県人で最も低かった。75g OGTT 施行例の空腹時血清インスリン (FIRI), 1時間 IRI, 2時間 IRI, Σ IRI は、ハワイ在住日系米人で男女とも最も高く、広島県人で女性の FIRI を除き、最も低かった。広島県人に対するハワイ在住日系米人、

ロサンゼルス在住日系米人の高血圧発症の相対危険度は、それぞれ1.37 ($p=0.001$), 1.20 ($p=0.04$) と有意な差を認めたが、IRI で補正した高血圧発症の相対危険度は、それぞれ有意差を認めなくなり、三地区の高血圧頻度の差に、高インスリン血症が強く関与していると思われた。

14. Interleukin-10 expression in intestine of Crohn disease

(クローン病腸管局所におけるインターロイキン-10の発現)

赤木 真治 (外科学第一)

【目的・方法】クローン病 (CD, 29例), 潰瘍性大腸炎 (UC, 8例) 切除腸管の IL-10, IFN γ , TNF α mRNA 発現量を RT-PCR で半定量し、臨床評価と比較した。

【結果】健常腸管と比較すると CD では各サイトカインとも高値を示し、UC の TNF α , IFN γ は高値を示さなかった。非病変部に対し病変部では、CD は IL-10, IFN γ , TNF α 共に高値を示した。UC では TNF α , IFN γ は有意差を認めなかった。CD 病変部の23例は IL-10 と TNF α は正の相関有り、6例は TNF α 高値に対し IL-10 低値であった。2) 臨床評価: 低栄養群の IFN γ , TNF α は病変部で高値で、IL-10 は有意差なく、良栄養群の IL-10 は高値を示した。

【結語】1) CD, UC 間でサイトカイン発現パターンが異なる事が示唆された。2) 低栄養 CD 患者では、IL-10 の抗炎症反応は弱く、病態の憎悪、進行への関与が示唆された。

15. Generation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the gut in zymosan-induced peritonitis

(Zymosan 腹腔内投与と腹膜炎モデルにおける、腸管の炎症性、抗炎症性サイトカイン産生について)

坂下 吉弘 (外科学第一)

【目的】ラット zymosan 腹膜炎モデルを作成し、腸管からの炎症性、抗炎症性サイトカイン産生について検討した。zymosan の投与量は、0.1 mg/g を中等症腹膜炎、0.5 mg/g を重症腹膜炎モデルとした。

【対象・方法】腸間膜リンパ本幹よりリンパ液を2時間毎採取し、その量とサイトカイン濃度の測定を行い、10時間後の血清中サイトカイン濃度の測定も行った。

【結果と考察】1. 中等症の腹膜炎では、主に IL-6 が産生され、重症になるとまず TNF- α , 次に IL-6 が