

産生された。この炎症性サイトカインの上昇に引き続き、IL-10 が産生されていると推察された。2. 少なくとも IL-6 と IL-10 は、主に腸管より産生されていると考えられた。

【結語】1. 腸管は炎症性サイトカインのみでなく、抗炎症性サイトカインの重要な産生臓器であることが推察された。2. 炎症性サイトカインに引き続き産生される抗炎症性サイトカインも、MODS の病態に重要な役割を演じていることが推察された。

#### 16. Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease assessed by Iodine-123-labeled meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy

(ヨード-123標識メタ-ヨードベンジルグアニジン心筋シンチグラフィを用いたマシャド-ジョセフ病における自律神経障害の検討)

数田 俊成 (内科学第三)

【はじめに】ヨード-123標識メタ-ヨードベンジルグアニジン ( $[^{123}\text{I}]$  MIBG) はグアナチジン類似物質であり、心臓交感神経機能評価に用いられている。 $[^{123}\text{I}]$  MIBG 心筋シンチグラフィによりマシャド・ジョセフ病 (MJD) の自律神経障害の検討を行った。

【方法】対象は遺伝子診断にて確認された MJD 19 例で、 $[^{123}\text{I}]$  MIBG 投与後、正面像で左室心筋を囲む領域 (H) と上縦隔 (M) に領域を設定し、平均カウントを求め、心筋、上縦隔集積比 (H/M) を算出した。また交感神経性皮膚反応 (SSR) との比較検討も行った。

【結論】MJD 患者における  $[^{123}\text{I}]$  MIBG の心筋への取り込み (H/M) は、後期像で正常対照に比し有意に低下し心臓交感神経末端の機能異常が示唆された。また  $[^{123}\text{I}]$  MIBG の取り込み低下と SSR 異常の間に、関係があると考えられた。 $[^{123}\text{I}]$  MIBG 心筋シンチグラフィは、MJD 患者において自律神経障害の早期検出に有用と考えられた。

#### 17. Down-regulation of nuclear factor $\kappa$ B is required for p53-dependent apoptosis in X-ray-irradiated mouse lymphoma cells and thymocytes

(X線照射されたマウス胸腺リンパ腫細胞および胸腺細胞における p53 依存性アポトーシスには NF- $\kappa$ B のダウンレギュレーションが必要である)

河合 秀彦 (原医研・放射線応答分野)

放射線に高感受性のマウス胸腺リンパ腫由来 3SB 細胞を用いて、放射線誘発アポトーシス過程でのがん抑制遺伝子 p53 と転写因子 NF- $\kappa$ B の関連性を解析した。まず、3SB 細胞に突然変異誘発処理を行うことで

5 種の X 線抵抗性細胞株を樹立した。それらのうちの 2 種の細胞株については p53 遺伝子に点突然変異が検出された。X 線照射後の 3SB 細胞と抵抗性細胞株における NF- $\kappa$ B の DNA 結合能変化を調べたところ、正常型 p53 を持つ細胞では照射後 3 時間で NF- $\kappa$ B の DNA 結合能が消失するのに対して、変異型 p53 を持つ細胞では全く変化が見られなかった。p53 ノックアウトマウス由来の胸腺細胞を用いた実験においても、ほぼ同様の結果が得られた。本研究により、胸腺細胞の放射線誘発アポトーシスにおける正常型 p53 の蓄積は、NF- $\kappa$ B の DNA 結合能を奪うことにより細胞死抑制シグナルを阻害する可能性が示唆された。

#### 18. Regulation of L- and N- types of $\text{Ca}^{2+}$ channels by intracellular $\text{ATP}^{4-}$ in frog dorsal root ganglion neurons

(カエル後根神経節細胞 L-, N- タイプ  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの細胞内  $\text{ATP}^{4-}$  による調節)

結城 常譜 (生理学第一)

カエル後根神経節細胞において、 $\text{Mg}^{2+}$  イオン、 $\text{ATP}^{4-}$  イオン、Mg-ATP 複合体による L-タイプ及び N-タイプの  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの調節を、ホールセル・パッチクランプを用いて L-タイプ及び N-タイプ  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルを通るバリウム電流を測定することで検討した。

電流密度は電極内容液の  $\text{Mg}^{2+}$  イオンに濃度依存性関係は見られなかった。電極内容液の  $\text{ATP}^{4-}$  および Mg-ATP 複合体の濃度を変化させ、これらの結果を濃度-バリウム電流密度として検討したところ、 $\text{ATP}^{4-}$  イオンの濃度依存性にバリウム電流密度は増加した。また  $\text{ATP}^{4-}$  イオンの濃度さえ同じであれば、 $\text{Mg}^{2+}$  イオン、Mg-ATP 複合体の濃度が異なっても、ほぼ同じバリウム電流密度が得られた。これらのことから、後根神経節細胞の L-タイプ、N-タイプ Ca チャネルは、細胞内  $\text{ATP}^{4-}$  イオンにより調節されていると考えられた。

#### 19. Anti-tumor Effect of Murine Renal Cell Carcinoma Cells Genetically Modified to Express B7-1 Combined with Cytokines Secreting Fibroblasts

(サイトカイン分泌線維芽細胞を併用した遺伝子操作により B7-1 を発現させたマウス腎細胞癌細胞の抗腫瘍効果)

王 堅 (泌尿器科学)

近年、腫瘍細胞表面上の costimulatory molecule である B7-1 を発現するように修飾した腫瘍細胞が強力

な腫瘍ワクチンとして使用可能なことを示唆する多くの実験がある。この目的で、われわれはレトロウイルスベクター系を用い、Renca 細胞に B7-1 遺伝子を導入したところ、約60%の細胞が B7-1 遺伝子産物を発現した。B7-1 遺伝子の導入は腫瘍細胞表面の MHC 抗原発現や *in vitro* における腫瘍細胞の増殖に影響を与えなかったが、*in vivo* における腫瘍形成能を減弱させた。B7-1 遺伝子を導入した Renca B7-1 細胞をワクチンとして用いた時、遠隔部にある腫瘍に対する抗腫瘍効果は認められなかった。Renca B7-1 細胞をワクチンとし IL-12 分泌細胞を腫瘍の近傍で併用した場合、腫瘍の増殖は著明に遅延した。治療に用いるための効果的な抗腫瘍免疫反応を惹起するには、放射線照射や適切なサイトカインとの併用など、免疫原性をさらに増強する必要があると考えられた。

## 20. 急性冠症候群と安定狭心症における血漿酸化 LDL 値

大 岩 慈 郎 (内科学第二)

【目的】血漿酸化 LDL と動脈硬化性心血管疾患、急性冠症候群との関係について調べる。

【方法】対象は115人。血漿酸化 LDL をサンドイッチ ELISA 法により測定し比較検討した。

【結果】他の動脈硬化性疾患の合併のない症例では、血漿酸化 LDL 値は急性心筋梗塞症例で最も高く正常冠動脈症例で最も低かった。正常冠動脈症例と安定狭心症症例では、血漿酸化 LDL 値は他の動脈硬化性疾患の合併のない例より合併のある例で高い傾向にあった。急性冠症候群症例では、血漿酸化 LDL 値は新規発症型で憎悪型より有意に高く、憎悪型では発症後8日間でほとんど変化を認めなかったが、新規発症型では経時的に減少した。

【総括】血漿酸化 LDL 値は動脈硬化性心血管疾患で上昇していた。また、新規発症の急性冠症候群で急性期に有意に上昇していた。血漿酸化 LDL 値は動脈硬化の進展および急性冠症候群の病態の指標になりうると考えられた。

## 21. Pathogenesis of Retinoic Acid-Induced Abnormal Pad Patterns on Mouse Volar Skin

(レチノイン酸誘発マウス足底パッド・パターン異常の病的発生過程)

森 直 樹 (整形外科学)

四肢の奇形の表現型としての掌蹠皮膚紋理は、各種催奇形物質に対する鋭敏な指標である。皮膚紋理異常の病的発生過程を解析するため、妊娠12.5日のマウス

に全トランスレチノイン酸 (RA) 20 mg/kg を経口投与し、経時的に胎仔を取り出した。皮膚紋理と発生学的に相同な足底のパッドの形態を顕微鏡・電顕で観察し、細胞増殖をプロモデオキシウリジン標識、細胞死をナイール青による超生体染色と TUNEL 法で観察した。RA 投与マウスには第一足趾の短縮・余剰趾間のパッド・後肢腓側足根パッドの消失が観察された。妊娠15.5日頃に、正常なパッド部と余剰パッド部の間葉には細胞増殖が観察されたが、正常パッド・異常パッドの両方で、パッド形成に伴う細胞死は観察されなかった。パッドの形成には主に細胞増殖が関与し、細胞死は関与していないと考えられた。またレチノイン酸は個々のパッドではなくパッドのパターン形成に影響していると考えられた。

## 22. Modulation of ciliary activity by tumor necrosis factor-alpha in cultured sinus epithelial cells. Possible roles of nitric oxide.

(ヒト培養副鼻腔粘膜の線毛打頻度に及ぼす TNF- $\alpha$  の影響と内因性一酸化窒素 (NO) の役割)

陳 九 宏 (耳鼻咽喉科学)

【目的】副鼻腔上皮は線毛運動を介した防御機構のみならず、サイトカインの産生など機能を持っている。線毛運動を調節する NO の役割が注目されている。今回、培養副鼻腔粘膜上皮を用いた TNF- $\alpha$  投与が 1) CBF に対して影響 2) CBF 変化に NO が関与かどうかを検討した。

【方法】培養ヒト副鼻腔粘膜の線毛細胞を対象に実験を行った。薬剤刺激は、TNF- $\alpha$  0.1, 1, 10 ng/ml と dexamethasone  $10^{-6}$ M,  $10^{-7}$ M。

1) Photometry system にて刺激前と刺激後24時間の CBF を測定した。

2) CBF 測定後の同一細胞を対象に抗 iNOS, 抗 eNOS first antibody, FITC による second antibody として染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡によりその発現を検討した。

【結果と考察】TNF- $\alpha$  10 ng/ml 刺激では CBF 低下、反対に TNF- $\alpha$  0.1, 1 ng/ml では上昇を認めた。Dexamethasone  $10^{-7}$ M 刺激にて、CBF ほぼ変化せず、dexamethasone  $10^{-6}$ M では上昇を認めた。免疫染色では TNF- $\alpha$  による iNOS 増強、dexamethasone による iNOS 抑制を認めた。一方、薬剤刺激に対する、eNOS 変化がなかった。これらの結果は、NO が恒常性の維持と細胞障害性という相反するものを反映している。