

胆汁うっ滞の病態生理に関連して一)

兵 庫 秀 幸 (内科学第一)

雄性 SD ラットを用いて内因性・外因性胆汁うっ滞モデルをファロイジン投与或は総胆管結紮により作製し、肝を摘出した。摘出肝より肝毛細胆管側膜ベジクル (CMV) を調整後、脂質組成、膜の主要構成リン脂質であるフォスファチジルコリン (PC)・スフィンゴミエリン (SM) のアシル鎖脂肪酸組成、膜融合能、膜流動性を測定し、対照群と比較検討を行った。内因性・外因性を問わず、CMV のコレステロール/リン脂質 (C/P) 比は上昇し、PC の飽和/不飽和脂肪酸比 (S/U) も上昇した。一方、SM の S/U 比は低下し、肝細胞膜リン脂質分子種における脂肪酸構成の相補性を示唆した。CMV のリポソーム融合能は低下し、肝内ベジクルによる脂質分子供給の低下を示唆した。また、膜流動性も低下し、その脂質構成との密接な関与を示唆した。内因性・外因性胆汁うっ滞における物質の肝内停滞・排泄障害の機序として、膜構築変化の重要性を示した。

3. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in nasal epithelial cells in patients with allergic rhinitis

(アレルギー性鼻炎患者鼻粘膜上皮細胞における誘導型一酸化窒素合成酵素発現の増強)

川 本 浩 子 (耳鼻咽喉科学)

アレルギー性鼻炎における鼻腔内一酸化窒素 (NO) 濃度は健常者に比べ高値である。そこで、鼻粘膜擦過細胞を用いて、アレルギーの有無による一酸化窒素合成酵素 (NOS) 活性の比較検討を行った。対象は、正常者12名 (コントロール群) および通年性アレルギー性鼻炎患者12名 (house dust (HD) 群) とした。抗内皮型 NOS (eNOS) 抗体、抗誘導型 NOS (iNOS) 抗体を用い蛍光免疫染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡にて蛍光強度を測定した。eNOS の発現は、アレルギーの有無にて変化を認めなかったが、iNOS の発現は、HD 群において、コントロール群に比べ有意に強かった。しかし、抗原誘発による iNOS 活性の増強は認められなかった。鼻粘膜において、eNOS の産生する NO は、鼻粘膜機能の恒常性維持に関与し、iNOS の産生する NO は、アレルギー症状の発現に関与すると考えられた。

4. Expression of drug resistance-related genes in head and neck squamous cell carcinoma and normal mucosa.

(頭頸部扁平上皮癌組織と正常粘膜組織における薬剤耐性関連遺伝子の発現)

平 田 思 (耳鼻咽喉科学)

頭頸部扁平上皮癌組織における薬剤耐性関連遺伝子の発現に関して、分子生物学的手法を用いてその生物学的特性や薬剤耐性における役割について明らかにすることを目的として本研究を行った。その結果トポイソメラーゼ II α の発現が頭頸部正常粘膜に比べ頭頸部扁平上皮癌組織において有意に高く、特に頸部リンパ節転移組織において有意に高いことが明らかになり、頭頸部扁平上皮癌難治例のみならず、従来手術に頼らざるを得なかったリンパ節転移に対してもトポイソメラーゼ II 阻害剤が有効であることが示唆された。MDR1, MRP, LRP 遺伝子は薬剤耐性のみならず、腫瘍の増殖にも重要な役割を果たしていると言われていたが、今回の検討では頭頸部扁平上皮癌においてはこれらの因子の関連は低いことが示唆された。

5. 日系米人における血清マグネシウム濃度と耐糖能との関連について

八 木 佐和子 (内科学第二)

糖尿病患者では血清マグネシウム濃度 (SMg) 低値という報告があることから、ハワイ在住日系米人を対象に医学・栄養両調査を行い、SMg と耐糖能との関連について検討を行った。調査期間は1995年7~8月の1か月間。医学調査対象375例のうち、耐糖能正常群 (NGT) 212例、耐糖能異常群 (IGT) 107例、糖尿病群 (DM) 56例。栄養調査対象147例のうち、NGT 92例、IGT 37例、DM 18例。医学調査成績ではインスリン抵抗性指数 (HOMA) および血糖値の総和 (Σ SG) は上記各群間に有意差が認められた。SMg は IGT・DM間、NGT・DM 間で有意差が認められた。SMg と有意の相関が認められた項目は空腹時血糖値、HOMA および Σ SG であった。栄養調査成績では、Mg 摂取量において DM が他の2群に比して低値の傾向がみられた。Mg は生体内で酵素作用を活性化させ、インスリン作用を促進させる働きがあることから、SMg 低下は代謝を阻害し、耐糖能を障害する可能性があると考えられた。

6. Three-dimensional visualization of the Golgi apparatus: observation of Brunner's gland cells by a confocal laser scanning microscope

(ゴルジ装置の三次元構造: 共焦点レーザー走査顕微鏡によるブルンナー腺細胞の観察)

洲 崎 悦 子 (解剖学第二)

ゴルジ装置は数層の扁平な層板とそれに付随するたくさんの小胞により構成され、細胞膜や細胞外へ送られる糖タンパク質のプロセッシングを行う重要な役割を果たす細胞内小器官であることが知られている。しかし、電子顕微鏡でなければ各層板を識別できないことや入り組んだ複雑な構造をもつという困難さから、その三次元構造は明らかではなかった。本研究は、レクチン細胞化学を用いた電子顕微鏡的観察の結果を共焦点レーザー走査顕微鏡に応用し、光学顕微鏡的には識別できないゴルジ層板相互の位置関係を識別しながら、電子顕微鏡観察ではとらえることが非常に困難なゴルジ装置全体の三次元構造を明らかにしたものである。本研究によってゴルジ装置の三次元構造は、従来の「カップ型」とは対照的に核に向かって開いた「ドーム型」であることが示され、腺組織を構成する細胞内におけるゴルジ装置の空間的配置とゴルジ装置全体の三次元構造が初めて明らかになった。

7. Secretion of Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 by Meningiomas Detected by Cell Immunoblot Analysis.

(細胞免疫ブロット法による髄膜腫からのマトリックスメタロプロテイナーゼ-9 及びティッシュインヒビター メタロプロテイナーゼ-1 分泌の解析)

溝上達也 (脳神経外科学)

【目的】髄膜腫における matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) とそのインヒビターである tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の発現の確認と組織学的悪性度、及び増殖能との関係を明らかにする。

【対象・方法】髄膜腫 (20例) での、MMP-9 及び TIMP-1 の分泌を、1. 凍結切片での免疫染色による発現を検討した。2. 細胞免疫ブロット法にて発現を検討し、分泌細胞を一定単位あたりの個数で評価した。3. 組織学的良性群と悪性群別にこれらを検討し、MIB-1 陽性率と MMP-9 の発現を比較した。

【結果】1. 凍結切片での免疫染色では、MMP-9 の発現は10例、TIMP-1 は4例に発現された。2. 細胞免疫ブロット法で MMP-9 は、TIMP-1 よりも高頻度で大量に発現された。3. 組織学的悪性度、及び増殖能と MMP-9、TIMP-1 の発現に相関関係は認められなかった。

【結論】髄膜腫では、全症例で MMP-9 の発現が確認され、これは組織学的悪性度、増殖能に関係しなかった。

8. 糖尿病性腎症死亡の疫学的研究

山邊瑞穂 (内科学第二)

【目的】糖尿病性腎症死亡の危険因子と介入の可能性を検討

【対象】糖尿病と診断され死亡した2,156例

【成績】腎症死亡では登録時の年齢が若く、女性の比率が高く、死亡時年齢は低く、死亡までの期間は長く、FPG、2h-PG は有意に高値であった。登録時 FPG の上昇につれ腎症死亡比率は有意に高率となり、FPG 200 mg/dl 以上で尿蛋白陽性群が陰性群に比して有意に高率であった。登録時、最終受診時ともに尿蛋白陽性群の腎症死亡比率は陰性群に比して高く、尿蛋白の推移では持続陰性群、陽性化群、持続陽性群と段階的に上昇した。登録時の腎症死亡の危険因子を多変量解析で検討すると FPG、BUN、収縮期血圧、登録時から死亡までの期間が有意に関連した。

【結語】糖尿病性腎症の進展及び死亡を防止するためには、糖尿病の早期発見と血糖コントロール、血圧のコントロールが重要であり、蛋白尿陽性の糖尿病患者に対してはより厳格な管理が望ましい。

9. 労作性狭心症における冠動脈狭窄度とプラーク形態および細胞増殖能との関連について

DCA 切除組織の病理組織学的検討

佐藤哲史 (内科学第二)

DCA により採取された組織を用い、労作性狭心症患者の冠動脈の狭窄度とプラーク形態との関連を病理組織学的に比較検討した。対象は、DCA を施行した労作性狭心症患者74例74病変のうち、冠動脈形成術歴のない労作性狭心症28例28病変 (新規病変群) と冠動脈形成術後労作性狭心症46例46病変 (冠動脈形成術後群) である。臨床病態により SAP 群と UAP 群に分類し検討した。新規病変群における検討では、内膜過形成、血管新生、出血、炎症細胞浸潤等のプラーク変化、また PCNA 陽性細胞は UAP 群に高率に認められた。冠動脈形成術後群における検討では、両群間に差を認めなかった。また冠動脈造影上の狭窄度により H 群、L 群に分類し検討した。新規病変群、冠動脈形成術後群ともに、両群間に差を認めなかった。以上より、冠動脈造影上の狭窄度からはプラークの不安定化は予測不可能であった。また冠動脈造影上の狭窄度は高度でない場合においても病理組織学的に不安定なプラークが存在する可能性が明らかにされた。