

あった ( $p < 0.01$ )。

病期分類等と RTA に有意の相関がなかったことから、RTA は臨床病理学的因子とは独立した大腸癌の悪性度の指標で、“High” RTA は、大腸癌患者の予後不良を推測しうる指標になると考えた。

#### 4. 日本人成人男子集団における体内カリウム濃度及び K-40 からの被ばく線量の長期的変化

石川 徹 夫

(原医研・国際放射線情報センター)

日本人成人男子集団に関して、長期間にわたる全身カリウム量の測定データをもとに、体内カリウム濃度及び  $^{40}\text{K}$  からの被ばく線量の経時的変化を解析した。測定を20年以上継続している被験者10人について解析した結果、30歳から60歳の間では、体内カリウム濃度は加齢とともに直線的に減少した。平均の減少率は  $-0.0154 \text{ gK kg}^{-1}\text{y}^{-1}$  であった。一方で、1975年以来1998年まで、各年の被験者集団を3つの年齢群に分けて、同一年齢群の平均体内カリウム濃度を暦年の経過とともに追跡した。どの年齢群においても暦年の経過とともに平均体内カリウム濃度は減少した。この減少は加齢以外に要因があることが示唆された。 $^{40}\text{K}$  からの年間内部被ばく線量は暦年とともに減少する傾向にあった。30歳から59歳の被験者の年間平均被ばく線量は、1975年には  $194 \mu\text{Gy}$  であったが、1998年には  $166 \mu\text{Gy}$  に減少した。

#### 5. Neurotoxic effects of phenytoin on postnatal mouse brain development following neonatal administration

(新生仔期フェニトイン投与が生後のマウス脳発達に及ぼす神経毒性的影響)

八田 達 夫

(保健学科、身体・精神神経障害作業療法学)

抗てんかん剤であるフェニトイン (PHT) を、妊婦が服用すると児に奇形や精神遅滞のあることが知られている。器官形成期の PHT 投与では、動物モデルが作製されている。中枢神経系は、発生学的にはマウスの新生仔期がヒトでは妊娠後期にあたる。今回、PHT をマウス新生仔に投与し、脳発達と運動機能に及ぼす影響を調べた。Jcl:ICR マウスに、ゴマ油に懸濁した PHT 10, 17.5, 25, 35 mg/kg 体重を生後2から4日に1日1回経口投与した。対照群はゴマ油 10 ml/kg とした。合計512匹の、生後5から21日の脳重量を測定した。25, 35 mg/kg 投与群で重量低下がみられた。合計225匹への運動機能検査では、25, 35 mg/kg 投与

群において、生後5, 7日に異常がみられた。PHT 生後投与がマウス脳発達へ及ぼす神経毒性的影響を観察した。この知見は妊娠中でのてんかん患者とその児の管理上に意義をもつと考えられた。

#### 6. A New Approach to Detect Reticulated Platelets Stained with Thiazole Orange in Thrombocytopenic Patients

(血小板減少症患者におけるサイアゾールオレンジを用いた網状血小板検出の新たな展開)

藤井 輝 久 (原医研・血液内科)

サイアゾールオレンジ (以下 T.O.) を用いた網状血小板測定法を改良し、血小板減少例でも簡便かつ正確に測定できる方法を試みた。

全血、血小板濃厚血漿 (以下 PRP)、PRP を遠心しペレットを浮遊した濃厚血小板液 (以下 cPRP) を検体として用いた。検体と T.O. を反応させフローサイトメーターを用い T.O. 陽性率を測定した (単染色解析)。また GPIIb/IIIa モノクローナル抗体を検体と反応させた後 T.O. 染色を行い、GPIIb/IIIa 陽性血小板における T.O. 陽性率を測定した (二重染色解析)。

単染色解析による全血検体の測定では T.O. 陽性率の変動が大きくなることが分かった。また血小板数が少ない検体で測定すると、T.O. 陽性率が低値となった。血小板減少症について、単染色解析と二重染色解析にて全血、PRP、cPRP で比較した。その結果 T.O. 陽性率を測定する検体として cPRP が最も適していることが分かった。また ITP の T.O. 陽性率は健常人や他の血小板減少症に比べ有意に高値で、診断と鑑別に有用であった。

#### 7. 動脈硬化に及ぼす高インスリン血症の影響

高山 定 松 (内科学第二)

本研究は長期間にわたり持続した内因性高インスリン血症が動脈硬化を促進させるか否かについて検討した。対象は OGTT を2回以上受け、かつ、初診時と最終検査時の耐糖能が同一であった1,085例である。動脈硬化の指標は大動脈脈波速度 (PWV) を用いた。健常者の  $\Sigma\text{IRI}$  (OGTT 2時間までの IRI の総和) の平均値+1 S.D. 以上を高 IRI 反応群、他を非高 IRI 反応群とし、以下の検討をした。

【結果】①最終検査時の PWV 値は耐糖能正常では初診時高 IRI 反応群で非高 IRI 反応群に比して有意に高値となり、IGT では高値の傾向があった。②観察中持続して高 IRI 反応のものを持続高 IRI 反応群、持続して非高 IRI 反応のものを持続非高 IRI 反応群とし

た。PWV 値は正常および IGT で持続高 IRI 反応群が非高 IRI 反応群に比して有意に高値であった。③重回帰分析により PWV 値は平均血圧と  $\Sigma$ IRI がより強い正の要因であった。

【結語】高インスリン血症の長期の持続が独立して動脈硬化促進に関与することが示唆された。

#### 8. Interleukin-1 $\alpha$ enhances mast cell growth by a fibroblast-dependent mechanism

(インターロイキン 1 $\alpha$  は線維芽細胞依存的にマスト細胞の増殖を促進する)

亀 好 良 一 (皮膚科学)

炎症性皮膚疾患におけるマスト細胞増加の機序を解析するため、マウス骨髄由来培養マスト細胞に対する炎症性サイトカイン IL-1 $\alpha$  の効果を検討した。IL-1 $\alpha$  は、直接マスト細胞増殖活性を示さなかったが、NIH/3T3 線維芽細胞との共生培養系において線維芽細胞依存的にマスト細胞の増殖を促進した。この際マスト細胞に直接作用する因子として、線維芽細胞上に構成的に発現されている Stem cell factor が重要であるとともに、IL-1 $\alpha$  により誘導される他の因子が存在することが示された。IL-1 $\alpha$  の効果が IL-3, IL-4, IL-10, NGF に対する中和抗体では抑制されずインドメサシンにより抑制されたことから、IL-1 $\alpha$  刺激により産生されるプロスタグランジンが関与することが示唆され

た。以上より、炎症病変部で産生されるサイトカインが、真皮線維芽細胞を介しマスト細胞増加を誘導している可能性が考えられた。

#### 9. Substance P induces tumor necrosis $\alpha$ release from human skin via mitogen-activated protein kinase

(サブスタンス P はヒト皮膚から MAP キナーゼの活性化を介して TNF $\alpha$  を遊離させる)

岡 部 勉 (皮膚科学)

ヒト皮膚をサブスタンス P (SP) で刺激することにより誘導されるヒスタミンおよび TNF $\alpha$  の遊離とその制御機構について検討した。材料は手術で得られたヒト皮膚切片を用い、MAP キナーゼ阻害剤およびデキサメサゾンでの前処理による効果を検討した。SP はヒト皮膚から濃度依存性にヒスタミンおよび TNF $\alpha$  の遊離を誘導し、TNF $\alpha$  は p42MAP キナーゼの活性化を介しデキサメサゾンに感受性のある経路を経て遊離されることが示唆された。また、いずれの刺激によるヒスタミンの遊離も p38MAP キナーゼにより抑制性の制御を受けている可能性が示唆されたが、デキサメサゾンによる影響は全く認められなかった。MAP キナーゼの活性化を制御する薬剤の開発は神経原性炎症の病態の解明と新たな治療法の可能性を開くものと考えられた。

### 第 4 4 4 回

## 広島大学医学集談会

(平成12年7月6日)

#### —学位論文抄録—

#### 1. Augmentation of somato-sympathetic reflex in the ischemic hindlimb of anesthetized rats

(麻酔ラットの虚血後肢における体性—交感神経反射の増大)

清 水 順 市 (生理学第一)

この研究は麻酔ラットの後肢に機械的な侵害刺激を加えた時に血圧、心拍数、腎臓交感神経活動 (renal sympathetic nerve activity; 以下 RNA とする) の変化を、下肢正常循環時と虚血時と比較検討した。ウイスター系雄ラット23匹を麻酔し、自発呼吸下で実験し

た。機械的刺激はピンチと絞扼の2種類を用いた。下肢の虚血は左右総腸骨動脈の分岐後を綿糸で結紮した。

【結果】正常循環時の心拍数および平均血圧は変化をみなかった。しかし、平均 RNA はピンチおよび絞扼ともに上昇がみられた ( $p < 0.0001$ )。虚血下における平均血圧はピンチ中に上昇がみられた。しかし心拍数は変化しなかった。絞扼中の平均血圧と心拍数は有意に上昇がみられた ( $p < 0.05$ )。平均 RNA はピンチおよび絞扼ともに上昇がみられた ( $p < 0.0001$ )。以上のことから虚血下では体性—交感神経反射の増強が起こることがわかった。