

2. NADPH/quinone oxidoreductase is a priority target of glioblastoma chemotherapy

(NADPH/キノン酸化還元酵素：膠芽腫化学療法の最適分子標的)

岡村 達 憲 (脳神経外科学)

膠芽腫本来の抗癌剤耐性に関わる生物学的特性を他臓器癌細胞との比較より明らかにし、膠芽腫化学療法における重要な分子標的と真に有効な薬剤の策定を試みた。ヒト膠芽腫細胞を含む各種癌細胞13株を用いて、計12種の耐性関与因子の遺伝子発現量、生化学的定量値と、塩酸ニムスチン (ACNU)、シスプラチン (CDDP)、マイトマイシンC (MMC)、ドセタキセル (TXT)、塩酸イリノテカン (CPT-11)、その活性化体 (SN-38) 及び新規抗癌剤 DX-8951f の抗腫瘍効果との相関解析を行った。その結果、膠芽腫細胞は MMC を活性化する NADPH/キノン酸化還元酵素 (NQO) の遺伝子発現・酵素活性が他臓器癌細胞と比べ極めて高く、MMC が最も強力な抗腫瘍効果を示した。また NQO の生物学的生化学的修飾により、その抗腫瘍効果の増強が得られた。膠芽腫化学療法における NQO を標的とした分子標的治療の可能性が示唆された。

3. Inference about misclassification probabilities from repeated binary responses

(繰り返しのある2値反応値からの誤分類確率に関する推測)

和 泉 志津恵 (原医研・環境情報計量生物)

臨床検査において定性検査から得られる2値のデータに対し混合モデルを拡張したランダム効果モデルを構築し、精度管理の手法を開発した。年齢や免疫状態などの生物学的要因により、偽陽性や偽陰性の誤分類の起こりやすさが各個体間で異なることが想定される被験者データに対し、本モデルを適用することで、その個体変動の有無の評価や大きさの推定、さらに誤分類確率の推定が可能となる。1963-1994年の計32年間に、広島・長崎両市で3回以上繰り返し測定された原爆被爆者とその子供約500名のMNSs式血液型データを解析した。個体変動の推定値はどの抗原においても0または非常に小さく、誤分類確率の推定にその影響はほとんどなかった。一方、誤分類確率の推定値は2-10%で、抗体間でばらつきが認められた。本解析で示したように、我々の手法は個体変動や偽陽性を含めた誤分類の程度を定量的に評価することを可能とした。

第445回

広島大学医学集談会

(平成12年8月2日)

—学位論文抄録—

1. Evidence for *RAD51L1/HMGIC* Fusion in the Pathogenesis of Uterine Leiomyoma

(子宮筋腫の発症における *RAD51L1/HMGIC* 融合遺伝子の関与)

高 橋 朋 子 (原医研・分子細胞遺伝)

子宮筋腫に特有の染色体転座には t (12; 14) (q15; q23-34) があり、HMGIC 遺伝子と RAD51L1 遺伝子が関与することが細胞株で明らかにされている。

今回、腫瘍化への関与を検討するため、RT-PCR 法によって30症例の子宮筋腫の手術摘出検体における RAD51L1/HMGIC 融合遺伝子の発現の有無を解析した。

その結果、2症例でキメラ転写産物を認め、手術摘出検体の子宮筋腫においても6.7%の頻度で RAD51L1/

HMGIC 融合遺伝子が発現していることが明らかとなった。他の良性腫瘍と異なり HMGIC 蛋白のC末端ではなくN末端を欠く融合蛋白をコードしており、異なる腫瘍発生機構が存在すると考えられる。組換え修復にも、細胞周期の調節にも関与すると考えられている RAD51L1 が腫瘍化に関係すると考えられる。

2. Kupffer cell function in ischemic and non-ischemic liver after hepatic partial ischemia-reperfusion injury

(部分肝虚血再灌流障害肝の虚血肝および非虚血肝におけるクッパー細胞機能)

中 光 篤 志 (外科学第一)

【目的】部分肝虚血再灌流における、肝クッパー細胞機能を検討する。

【方法】ラット70%部分肝虚血再灌流モデルを用

い、虚血肝および非虚血肝の両葉から経時的に肝クッパー細胞を分離し、活性酸素産生能、サイトカイン産生能 (TNF α , IL1 β) を測定した。また Northern blot により肝組織中の炎症性サイトカイン (TNF α , IL1 β) の mRNA 発現についても検索した。

【結果】虚血肝および非虚血肝のいずれにおいても明らかな肝クッパー細胞の活性化が認められた。経時的には、まず再灌流早期に虚血肝において肝クッパー細胞が活性化され、これに引き続き産生される IL1 β , TNF α などの炎症性サイトカインにより再灌流中期以降は虚血肝のみならず非虚血肝の肝クッパー細胞の活性化が誘導されると考えられた。肝クッパー細胞は再灌流後72時間までは priming された状態にあり、虚血肝だけではなく非虚血肝にも十分な配慮が必要であることが示唆された。

3. Effects of N-(4-hydroxyphenyl) Retinamide on Urokinase-type Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Prostate Adenocarcinoma Cell Lines

(N-(4-hydroxyphenyl) Retinamide のヒト前立腺癌細胞における Urokinase-type Plasminogen Activator および Plasminogen Activator Inhibitor-1 に対する影響)

田 邊 徹 行 (泌尿器科学)

Urokinase-type plasminogen activator (uPA) および plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) を指標として N-(4-hydroxyphenyl) retinamide (4-HPR) の前立腺癌に対する浸潤抑制作用について検討した。

4-HPR を加えてヒト前立腺癌培養細胞株を培養し、uPA および PAI-1 の mRNA 量を検出した。また uPA, PAI-1 の濃度、uPA 活性値を定量した。更に Cycloheximide, Actinomycin D を用いて 4-HPR の作用

機序を検討した。

4-HPR は uPA, PAI-1 の mRNA 量、蛋白量を増加させたが、uPA 活性値は抑制した。4-HPR の uPA に対する効果は他の蛋白発現を介しており、また 4-HPR は uPA, PAI-1 の mRNA の安定性に影響を与えなかった。

4. Evaluation of p53 Gene Mutation and Loss of Heterozygosity of 3p, 9p and 17p in Precancerous Lesions of 29 Lung Cancer Patients

(肺癌29例の前がん性病変にみられた p53 遺伝子変異, 3p, 9p 及び 17p のヘテロ接合性の消失の評価)

西 阪 隆 (病理学第二)

異形成の前がん性病変しての特性を知るために、p53 遺伝子変異や 3p, 9p, 17p の LOH を検討した。対象は肺癌29症例の気道上皮にみられた異形成37病変 (軽度16, 中等度12, 高度9病変) と扁平上皮化生5病変, 中間細胞増生6病変, 上皮内癌4病変, 早期癌5病変であり、正常上皮15病変を対照とした。p53 蛋白の過剰発現は免疫組織化学的に検討し、microdissection により得られた病変の DNA により PCR-SSCP-sequence による p53 遺伝子変異と 3p, 9p, 17p の9つの microsatellite marker を用いて LOH の解析を行った。異形成の p53 蛋白の過剰発現は、軽度31%, 中等度50%, 高度67%に認められ、高度では22%に p53 遺伝子変異を認めた。LOH は軽度, 中等度異形成では 3p, 9p に、高度異形成では扁平上皮癌に相当する頻度の LOH を認めた。中間細胞増生にも LOH を認めた。以上より、異形成には扁平上皮癌と同様の遺伝子異常が存在し、前がん性病変の性格をもつことが明らかとなった。

第 4 4 6 回

広島大学医学集談会

(平成12年10月5日)

——学位論文抄録——

1. Effect of glucose on intercellular junctions of cultured human peritoneal mesothelial cells

(培養ヒト腹膜中皮細胞の細胞間結合装置に対する

グルコースの影響に関する研究)

伊 藤 孝 史 (内科学第二)

腹膜中皮細胞を単離、培養し、各種濃度グルコース培養液で刺激し、その viability を検討した。また、培養上清中の TGF- β 1 濃度を測定し、細胞間結合装置