

【成績】 1. 悪性群での MMP-2, MT1-MMP, TIMP-2 の強陽性率は境界悪性群, 良性群に比べ有意に高率であった ( $P < 0.01$ )。2. MMP-2, MT1-MMP, TIMP-2 のいずれもが強陽性を示した症例において 3 者の mRNA の発現が確認され, これらの症例の割合は粘液性腺癌以外の組織型 ( $P < 0.01$ ) 進行癌 ( $P < 0.05$ ), 中・低分化型腺癌 ( $P < 0.05$ ) で有意に高率であった。3. 悪性群で MMP-9 強陽性率は境界悪性群, 良性群と比較して有意に高く ( $P < 0.01$ ), 同時に TIMP-1 の発現低下が認められた。4. リンパ節転移陽性例での MMP-9 強陽性率は陰性例より有意に高率であった ( $P < 0.05$ )。

【結語】 MMP-2, MT1-MMP, TIMP-2 の過剰発現は上皮性卵巣腫瘍の生物学的悪性度との関連が考えられ, TIMP-1 の発現低下に伴う MMP-9 の過剰発現は卵巣癌細胞のリンパ節転移への関与が示唆された。

### 13. Non-invasive Perfusion-weighted MRI の臨床的評価

高須 深雪 (放射線医学)

近年 MRI の新しいパルス系列として, ASL 法を用いた MR 脳灌流強調画像が報告されてきている。今回我々は脳疾患患者に対して, 臨床用の 1.5T 超伝導 MRI 装置を使用し, ASL 法を応用したパルス系列である FAIR と, 造影剤を用いた灌流強調画像 (perfusion-weighted image, 以下 PWI) を比較検討した。

結果としては, PWI での高灌流病変, 低灌流病変に対する FAIR の検出率はそれぞれ 88%, 32% であり, 相対的脳血流量あるいは相対的脳血液量と FAIR の信号強度の間に正の相関が見られた。

FAIR は background に対する脳実質の信号が低く, 低灌流病変に対する検出能に問題があるが, 半定量的に脳血流の評価が可能であり, 臨床上有用と考えられた。

### 14. Comparative genomic hybridization analysis suggests a gain of chromosome 7p associated with lymph node metastasis in non-small cell lung carcinoma

(非小細胞肺癌の CGH 解析による染色体 7p 増幅とリンパ節転移)

祖母井 努 (放射線医学)

Comparative Genomic Hybridization (CGH) 法は, 全染色体について遺伝子のコピー数の変化とその領域を同時に特定できる新しい分子細胞遺伝学的方法である。非小細胞肺癌における遺伝子の増幅, 欠失を検出

するため, CGH 法を用いて解析を行った。非小細胞肺癌 30 例 (腺癌 18 例, 扁平上皮癌 12 例) を対象とした。解析は Cytovision (APPLIED IMAGING 社製画像解析システム) を用いた。腺癌では 5p14-15, 12q14 の増幅, 17p13, 19p13 の欠失が見られ, 扁平上皮癌では 3q25-29, 5p14-15 の増幅, 3p24-26, 5q31-35 の欠失を認めた。またリンパ節転移陽性例では, 5p14-15, 7p12-21, 11q13 の増幅と 3p25-26 の欠失を認めた。特に 7p12-21 の増幅はリンパ節転移陽性 13 例中 6 例で認め, 陰性例では 15 例中 1 例も認めなかった。CGH 解析の結果, 癌の組織型や進展に特異的な染色体異常部位の存在が確認された。7p12-21 はリンパ節転移の有用な診断的マーカーとして期待される。

### 15. 肺移植とイソプロテレノールによる血管拡張反応

吉田 研一 (麻酔・蘇生学)

自家左肺移植後の雑種犬 23 匹からサイズと部位を適合させた右肺動脈リング (対照リング) と左肺動脈リング (LLA リング) を分離して作製し, Organ Chamber 法をもちいて等長張力を測定した。また, これらの血管リングの cAMP および cGMP の濃度を radioimmunoassay を用いて測定した。

結果は, 血管内皮を温存した場合 LLA リングのイソプロテレノールによる最大血管拡張反応は減弱し, イソプロテレノールは tissue cGMP の濃度を血管内皮が温存された場合にのみ上昇させ, その効果は LLA リングでは 50% 程度減少した。さらに, Oxypurinol によって, 血管内皮を温存した LLA リングのイソプロテレノールによる肺血管拡張作用は回復した。

以上より, 自家左肺移植後にイソプロテレノールによって調節される肺血管拡張作用が減弱する原因は, 内皮由来の superoxide によって nitric oxide が非活性化されるためであると考えられた。

### 16. Glucose-loading during primary culture has opposite effects on the viability of hepatocytes exposed to potassium cyanide and to iodoacetic acid

(初代培養中の肝細胞へのグルコース負荷はシアン化カリウムおよびヨード酢酸投与後の肝細胞生存度に対して逆の効果を持つ)

城山 和久 (麻酔・蘇生学)

肝細胞へのグルコース事前負荷が電子伝達系および解糖系阻害時の肝細胞障害に及ぼす影響を検討した。

ラットの浮遊肝細胞をグルコース濃度 0 mM, 10 mM, 20 mM, 30 mM の L-15 培地で初代培養した。培養液をシアン化カリウム (KCN) 2.5 mM あるいはヨード酢酸 (IAA) 0.5 mM を含有する Hanks-HEPES 液に交換し、LDH 放出量と細胞内 ATP 量の推移を各群間で比較した。KCN 負荷時にはグルコース濃度の高い培養液で初代培養された肝細胞ほど、細胞内 ATP 含有量が有意に高く維持され、LDH 放出が有意に抑制された。一方、IAA 負荷時にはグルコース濃度の低い培養液で初代培養された肝細胞ほど、細胞内 ATP 含有量が有意に高く維持され、LDH 放出が有意に抑制された。初代培養肝細胞へのグルコース事前負荷により電子伝達系阻害による肝細胞障害は来たしにくくなるが、解糖系阻害による肝細胞障害は来たしやすくなることが判明した。

#### 17. Down-regulation of KAI1 Messenger RNA Expression Is Not Associated with Loss of Heterozygosity of the KAI1 Gene Region in Lung Adenocarcinoma

(肺腺癌における KAI1 mRNA の発現低下と KAI1 遺伝子領域のヘテロ接合性の消失との関係)

田川 公平 (病理学第二)

がん転移抑制因子 KAI1 の肺腺癌における発現意義とその発現調節機構を知る目的で、肺腺癌49例を対象として、KAI1 mRNA の発現を RT-PCR 法で、KAI1 蛋白の発現を免疫組織化学的染色で、さらにその発現調節が KAI1 遺伝子領域の loss of heterozygosity (LOH) と関連するか否かの検索をマイクロサテライト解析で検討した。KAI1 mRNA の発現と臨床病理学的諸因子との関係を見ると、転移陽性例では陰性例と比べて KAI1 mRNA の発現が有意に低下し、かつ腫瘍の分化度の低下、Stage の進行とともにその発現が有意に低下する傾向があった。免疫組織化学的染色では、KAI1 蛋白の発現が陰性であった例で腫瘍の間質への微小浸潤像を認めた。一方、KAI1 遺伝子領域のマイクロサテライト解析では LOH を示す例は皆無であった。以上より、KAI1 が肺腺癌において転移抑制因子として働いていること、また腫瘍の分化度と関連していることが明らかとなった。しかし、この mRNA の発現低下は遺伝子領域の LOH によらないことから、エピジェネティックな発現調節の存在が示唆された。

#### 18. Multistep carcinogenesis in adenocarcinomas of the lungs

(肺腺癌における多段階発癌)

##### 1). Correlation between genetic alterations and histopathological subtypes in bronchiolo-alveolar carcinoma and atypical adenomatous hyperplasia of the lung

(肺の細気管支肺胞上皮癌と異型腺腫様過形成における遺伝子異常と病理組織学的亜型との相関)

##### 2). Correlation between morphological heterogeneity and genetic alteration within one tumor in adenocarcinomas of the lung

(肺腺癌の一腫瘍内における形態学的多様性と遺伝子異常との相関)

山崎 正弘 (内科学第二)

肺胞上皮置換性増殖を示す腺癌 bronchiolo-alveolar carcinoma (BAC) のうち中心部に瘢痕巣のある sclerosing BAC (SBAC) 39例および瘢痕巣のない non-sclerosing BAC (NSBAC) 19例、BAC の前癌性病変とされる atypical adenomatous hyperplasia (AAH) 20例、さらに一腫瘍内で多様な形態像を示す肺腺癌13例を対象に、3p, 9p, 17p の loss of heterozygosity (LOH) の検索、p53 遺伝子の点突然変異の検索を行った。17p の LOH および p53 遺伝子の点突然変異の出現頻度は AAH, NSBAC, SBAC の順に高率となった。3p, 9p の LOH の出現頻度は各群間で差はなかった。一腫瘍内で多様な形態像を示す腺癌では5例で分化度の低い領域に遺伝子異常が多く認められた。以上の結果より、肺腺癌の一部は AAH から NSBAC を経て SBAC に至る多段階的な発癌過程を示すことが示唆された。