

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。