

### (原発性肺癌における L-myc 遺伝子多型と近傍領域のヘテロ接合性の消失)

Ciro Nicasio Mendoza Torres (シロ ニカシオ メンドーサ トレス)  
(内科学第二)

【目的】肺癌において、L-myc 遺伝子多型と連鎖不均衡を示す癌抑制遺伝子とその近傍に存在するか否かを明らかにする。

【対象と方法】原発性肺癌組織97例について、L-myc 遺伝子多型および近傍 -1pter の11カ所で染色体欠失の有無を判定し、病理病期、組織型、テロメラーゼ活性レベルとの関連性を検討した。

【結果】L-myc 遺伝子型は、病理病期、組織型、テロメラーゼ活性との間に有意な関連性を認めなかった。36例において 1p に LOH を認め、3カ所の共通欠失領域 SRO 1, 2, 3 を同定した。SRO 1 欠失例は、テロメラーゼ高活性例および扁平上皮癌症例に有意に多かった。

【考察】L-myc 遺伝子多型と連鎖不均衡にある肺癌の癌抑制遺伝子が近傍に存在する可能性は低いが、癌細胞の不死化に抑制的に働く癌抑制遺伝子が、本研究で同定された SRO 1 に存在する可能性が示された。

## 5. 血液疾患に対する MRI の有用性

### —脂肪抑制画像及び造影剤の併用—

歌 進 朝 (放射線医学)

血液疾患を有する患者に対し、MRI が骨髄内の病態を非侵襲的に画像化できるかについて検討し、さらに信号強度変化の臨床的意義と病態との相関について検討した。血液疾患患者9例を対象として、静磁場強度は 1.5 T の装置を用い、スピンエコー (SE) 法 T1WI 及び T2WI の主に横断像及び冠状像、脂肪抑制 (Fat Sat) T1WI の横断像及び冠状像を撮像した。その結果、成人の骨髄病変は T1WI, T2WI とともにそれぞれ23/27, 20/27の確率で低信号を示した。急性骨髄性白血病患者のうち、輸血のみで経過観察されている1例のみ正常 MRI 像を示した。急性リンパ球性白血病患者の骨髄は T1WI, T2WI とともに低信号を示したが、造影効果は認められなかった。慢性骨髄性白血病患者では T1WI, T2WI とともに低信号を示したが、造影効果は認められた。骨髄線維症患者の骨髄は T1WI において慢性の低信号を示し、Fat Sat 造影 MRI にて軽度の造影効果を示し、うち1例は T2WI にて高信号病変を示した。骨髄異形成症候群患者においては脊椎と腸骨の骨髄は T1WI, T2WI とともに低信号を示し、造影効果は認められたが、大腿骨骨髄は T1WI, T2WI とともに正常信号を示し、造影効果は認められなかった。

## 6. Electrophysiological Analysis of Chronic Atrial Fibrillation Associated with Mitral Valve Disease by Using Spectral Analysis

(スペクトル解析を用いた僧帽弁膜症合併慢性心房細動の電気生理学的検討)

今 井 克 彦 (外科学第一)

【目的】心房細動 (AF) 中の心房電位の観察に高速フーリエ変換 (FFT) 解析を応用し、解析の結果および肺静脈口隔離術の臨床成績との関連を検討した。

【方法】慢性 AF 15例に対し、心表面マッピングを行い FFT 解析を行った。優位なピーク値を SD-peak とし、これから算出される興奮周期 (CL) と共にその存在頻度や分布を検討した。全例に AF 消失を目的とした肺静脈口隔離術を施行し、手術効果と FFT 解析の結果について検討した。

【結果】SD-peak は左房、特に左心耳基部付近に集簇していた。CL の心房毎の平均値 (mAFCL) は左房で有意に短く ( $p=0.0003$ )、症例毎の最短 CL は15例中13例で左房に存在していた。術後 AF 消失率は87%で、両心房間の mAFCL の差が小さいもので術後 AF が消失しにくかった ( $p=0.042$ )。

【考察】FFT 解析により心房細動中の混沌とした電位の中に規則的な波形の存在や分布を定量的に観察することが出来た。また、この方法は、左心房起源の AF の特定と術後効果の予測に有用であると思われる。

## 7. Alterations of the Double-Strand Break Repair Gene MRE11 in Cancer

(DNA 二本鎖切断修復遺伝子 MRE11 の癌における変異)

福 田 敏 勝 (外科学第二)

ヒトにおいて MRE11 は RAD 50 及びナイミーヘン染色体不安定症候群 (NBS) の責任遺伝子である NBS1 と複合体を形成し、この複合体が毛細血管拡張性失調症 (AT) の責任遺伝子である ATM と DNA 二本鎖切断修復時に共通の経路で働くことが証明された。NBS と AT は高発癌性であり、MRE11 の変異が発癌に関与する可能性を考え、乳癌83例、大腸癌42例、肝癌13例、リンパ腫21例の計159例を対象とし変異解析を行った。その結果、乳癌症例でコドン104の Ser が Cys に、コドン503の Arg が His に置換する変異を各1例認め、リンパ腫の1例でコドン572の Arg が Gln に置換する変異を認めた。また、乳癌の1例でスプライシングの異常によりコドン690の下流に 63 bp が挿入された変異を認めた。以上により、MRE11 の癌における構造異常の存在が初めて明らかとなり、MRE11 の

関与する相同組換えと非相同組換えの2つの DNA 修復経路の異常が発癌に関与する可能性が示唆された。

#### 8. Murine and human *SDF2L1* is an endoplasmic reticulum stress-inducible gene and encodes a new member of Pmt/rt protein family

(マウスおよびヒト *SDF2L1* は小胞体ストレス誘導遺伝子であり, Pmt/rt ファミリーの新しいタンパク質をコードしている)

福田 三郎 (外科学第二)

放射線誘発マウス肝癌から樹立した肝癌細胞株で高発現する未知の遺伝子は, C 末に HDEL 配列を有し, 小胞体ストレス応答タンパクの可能性が推定されたため, この遺伝子の構造解析と機能解析を行った。この遺伝子の予測アミノ酸配列は, *SDF2* と64%が一致し, *SDF2-like 1* (*SDF2L1*) と登録した。*SDF2L1* 遺伝子は, ヒトにもよく保存され, 組織発現は普遍的であり, 3つのエクソンからなった。マウス肝癌細胞株でのストレス負荷において, *SDF2L1* は, UPR を介した小胞体ストレスで, 代表的小胞体ストレスタンパクである *Bip/Grp 78* と同じ発現パターンを示し, 小胞体ストレス誘導遺伝子と考えられた。しかし, *SDF2L1* は, *Bip/Grp 78* とは異なり, 熱ストレスでも誘導され, また転写領域に小胞体ストレス応答タンパクに特徴的なシス配列を認めないことから, 小胞体ストレス応答には多様性があると考えられた。

#### 9. Nondestructive and real-time evaluation of liver viability in brain dead donor for liver transplantation using near-infrared spectroscopy

(近赤外分光法による脳死肝 viability の評価)

范 小虎 (外科学第二)

肝移植は末期肝不全の理想的な治療法として定着している。脳死体からの肝臓を摘出し移植を行う場合, 移植に先立ちその肝臓の viability を評価する有効な方法の確立が望まれる。近赤外分光法 (NIR) は, Jöbsis により開発されて以来, 充実臓器において, 組織深部の酸素代謝の評価に応用されてきた。我々は以前に NIR を応用して肝組織内酸素代謝をモニターする方法を考案した。すなわち, 肝血管内の酸素運搬体であるヘモグロビン (Hb) の酸素化状態, また細胞内ミトコンドリアの呼吸鎖の最終酵素であるチトクロームオキシダーゼ a, a3 (Cyt. aa3) の酸化還元状態を定量化するシステムを開発した。この技術をラット長時間脳死モデルに応用して脳死肝 viability 評価の可能性について検討した。

気管内挿管による人工呼吸下, Lewis ラットの硬膜外 Fogarty 4F カテーテルを挿入し, 0.4 ml の蒸留水でこれを拡張することにより安定した脳死モデルを作成した。脳死の判定は脳波測定により行なった。Epinephrine の投与の違いにより, 生食 (0.4 ml/hr) を持続静脈投与したコントロール群 (A 群), Vasopressin (0.1 U/kg/hr) を持続静脈投与した群 (B 群), Epinephrine (0.3 ug/kg/min)+Vasopressin (0.1 U/kg/hr) を持続静脈投与した群 (C 群), Epinephrine (2.0 ug/kg/min)+Vasopressin (0.1 U/kg/hr) を持続静脈投与した群 (D 群) の4群を設定した。ラットを8時間脳死状態に維持し, その間の血圧, AKBR, 血清中酵素測定および NIR 測定を行った。近赤外分光測定には, Multiple Channel Photo Detector (MCPD 2000, 大塚電子社製) を使用した。検知された 700-1000 nm の連続波長のスペクトルを最小二乗法を用いた continuous wave length method にて, 多成分解析を行い, 酸素化 Hb, 脱酸素化 Hb, 酸化型 Cyt. aa3, 還元型 Cyt. aa3, 水分含有量の5成分の存在比率を算出した。脳死後8時間で肝臓を摘出し, 同系 Lewis ラットに同所性肝移植を行い, 移植後の生存期間を観察した。

脳死後には血圧が著名に低下したが, Epinephrine の投与により徐々に回復した。脳死8時間後の血圧は各群それぞれ (A 群)  $40 \pm 5$ , (B 群)  $74 \pm 11$ , (C 群)  $84 \pm 5$ , (D 群)  $147 \pm 13$  mmHg となった。肝組織内の Oxy-Hb, Oxidized-Cyt. aa3 は生食投与のコントロール群 (A 群) では経時的に低下し, 脳死後の肝組織内酸素代謝の障害が示された。Vasopressin の単独投与でも Oxy-Hb と Oxidized-Cyt. aa3 の低下は改善されなかったが (B 群), Epinephrine (0.3 ug/kg/min) の併用投与で (C 群) 有意の改善を認めた。AKBR は脳死後も著変を示さず肝 viability の鋭敏な指標とはなり得なかった。これに対し, 近赤外分光測定によって得られた Oxy-Hb と Oxidized-Cyt. aa3 の推移は脳死後の肝微小循環をよく反映していると考えられた。脳死8時間後肝移植7日間生存率は (A 群) 33.3%, (B 群) 50%, (C 群) 66.6%, (D 群) 25.0%で近赤外分光法による評価と相関していた。

以上をまとめると (1) ラット脳死肝は至適量の vasopressin, epinephrine を投与することで viability が保ち得ることが明らかとなった。(2) 近赤外分光法によって測定される肝組織内 Oxy-Hb の推移は肝血管内酸素代謝を, Oxidized-Cyt. aa3 は肝細胞内ミトコンドリアの酸化還元状態を反映するものと考えられる。これらのパラメーターの推移により, 脳死肝 viability