

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±5, (B 群) 74±11, (C 群) 84±5, (D 群) 147±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

を判定し得ることが明らかとなった。今後臨床応用へ向けて測定成分の相対的変化量しか測定できない欠点を改良する必要があるが、本法は敏感かつ低侵襲的な脳死肝 viability の評価法として有用であると考えられた。

10. Expression of telomerase reverse transcriptase mRNA and its quantitative analysis in human endometrial cancer

(子宮内膜癌における TERT mRNA の発現と定量的解析についての研究)

大下孝史 (産科婦人科学)

テロメラーゼは癌細胞では高頻度に検出されることから、癌細胞の不死化との関連あるいは癌の遺伝子診断への応用が指摘されている。そこで今回、子宮内膜

癌、閉経後萎縮子宮内膜を対象に、テロメラーゼ活性、hTERT mRNA の発現について検討した。テロメラーゼ活性は non-RT TRAP 法、hTERT 発現は RT-PCR 法によりその発現率を求め、さらに定量化により両者の発現量を検討した。また、その定量値を用い、子宮内膜癌における臨床病理学的因子との関係についても検討した。その結果、テロメラーゼ活性、hTERT は、検出率、発現量ともに子宮内膜癌では萎縮子宮内膜に比べ有意に高発現していた。また、臨床病理学的因子における検討では一定の傾向は得られなかったものの、初期癌においてもテロメラーゼ活性、hTERT 発現が観察された。以上の成績から、子宮内膜癌における早期診断にテロメラーゼの有用性が示唆された。

第451回

広島大学医学集談会

(平成13年2月19日)

—学位論文抄録—

1. 胃・十二指腸疾患から分離した *Helicobacter pylori* の遺伝子型による好中球機能に対する影響

德里夏提 依米提 (デイリシャト・イミド)

(臨床検査医学)

本研究は、胃・十二指腸疾患患者より *Helicobacter pylori* を分離後、培養し、その培養上清の好中球の生存率および遊走能に対する効果を、*vacA* ならびに *cagA* 遺伝子の存在との関連下に検討した。

消化器疾患患者由来株を、選択培地にて分離後、培養し、その遠心上清を用いて、好中球の遊走能を測定した。沈殿は PCR を用いて、*vacA* と *cagA* 遺伝子の検出を行った。また、培養上清の好中球に対する生存率を確認した。

H. pylori の *vacA*⁺ *cagA*⁺ 株と *vacA*⁺ *cagA*⁻ 株のそれぞれの培養上清の好中球に対する生存率はいずれも85%以上であり、有意差がなかった。また、両株は好中球の遊走能を共に統計的に有意に活性化された。また、*vacA*⁺ *cagA*⁺ 株と *vacA*⁺ *cagA*⁻ 株間では *vacA*⁺ *cagA*⁺ 株の方がより強く遊走能を活性化した。

本研究の成果は従来の *H. pylori* の胃粘膜障害で報告されている、直接的障害説および好中球を經由しての間接的障害説を実証する上での一助となった。

2. The anatomic relation among the nerve roots, intervertebral foramina, and intervertebral discs of the cervical spine

(頸椎における神経根、椎間孔、椎間板の解剖学的関連)

田中信弘 (整形外科)

本研究は頸部神経根、神経根糸および椎間孔の微細解剖検討を行い、頸部神経根症の病態を知ることを目的とした。血管内固定された解剖用遺体18体を対象とした。椎間孔は入口部を最狭窄部とする管状構造をなし、逆に神経根は分岐部を最大部とする漏斗状の形態を呈しており、神経根圧迫は椎間孔入口部に集中していた。椎間孔内における椎間板と神経根の位置関係は脊椎高位により異なっており、C8 神経根は C7/T1 椎間板と接触する頻度が少なかった。この特徴は、C8 神経根症が稀な一因と示唆された。椎間孔内では前根は後根の尾側縁に沿って走行しており、神経根を取り巻く様々な圧迫因子により、前根あるいは後根の選択的障害が起こり得ると考えられた。下位頸椎では神経根糸は斜走し、一椎間頭側の椎間板も通過した。また根糸間には硬膜内吻合糸が高頻度に認められた。これらの所見は、神経根圧迫に伴う知覚症状の臨床的差違、重複を説明し得ると思われた。