

ニンのリン酸化と分解を促進する。この複合体内での APC の役割は不明であり、今回の解析を行った。 $\beta$ -カテニン非結合型 Axin の単独、Axin と  $\beta$ -カテニンに結合可能型 APC の単独では GSK-3 $\beta$  での  $\beta$ -カテニンのリン酸化を促進せず、両者の存在下で促進された。また、このリン酸化は Axin の APC 結合領域により抑制された。SW480 細胞 (APC が Axin 結合不能型変異) に  $\beta$ -カテニン非結合型 Axin を発現しても  $\beta$ -カテニンは分解されず、L 細胞 (正常 APC) への発現では Wnt 依存性の  $\beta$ -カテニンの蓄積および Tcf の転写活性亢進が抑制された。しかし、 $\beta$ -カテニン非結合型 Axin から APC 結合部位を除去すると、L 細胞におけるこの機能が消失した。以上より、APC と Axin が結合し Axin 上の GSK-3 $\beta$  による  $\beta$ -カテニンのリン酸化と分解の促進が明らかになった。

18. Dysregulation of telomerase activity and expression in lymphokine-activated killer cells from advanced cancer patients  
(進行癌患者における活性化リンパ球のテロメラー

#### ゼ活性発現障害)

南 一 仁 (原医研・腫瘍外科)  
担癌患者においては、病期の進行に伴い免疫能が低下し、リンパ球の増殖刺激に対する反応性が低下する。このリンパ球増殖能低下の原因を、進行癌患者活性化リンパ球に誘導される telomerase 活性および telomere 長変化の観点より検討した。また、進行癌患者血漿中に telomerase 活性誘導を抑制する因子が存在するかどうか検討した。進行癌患者の活性化リンパ球は、分裂寿命が短縮しており、増殖刺激にて健常者活性化リンパ球と同様に telomerase 活性が誘導されるが、その発現は遅延し、加えて telomere 長が十分に維持されなかった。また、進行癌患者血漿中には telomerase 活性誘導を抑制する因子が存在し、この一つとして IL-10 の関与が示唆された。以上より、進行癌患者のリンパ球には、telomerase 活性誘導および telomere 長維持機構の障害が存在し、これらが、リンパ球の分裂寿命短縮をもたらす、ひいては担癌患者の免疫能が低下することが推測された。

### 第 4 5 2 回

## 広島大学医学集談会

(平成13年5月2日)

#### —学位論文抄録—

1. Quantitative MR evaluation of intracranial epidermoid tumors by fast fluid-attenuated inversion-recovery imaging and echo-planar diffusion-weighted imaging  
(FLAIR と拡散強調画像による頭蓋内類上皮腫の MRI 定量評価)

陳 書 達 (脳神経外科学)

T1, T2, プロトン密度 (PD) では診断困難であった類上皮腫に対して、FLAIR 像、エコープラナーを用いた拡散強調画像 (DWI) を含んだ 5 撮影を行い、それらを定量評価しどの方法が最も優れているかを検討した。その結果 1. FLAIR では類上皮腫の信号強度は有意に髄液より高く、脳実質よりも低かった。FLAIR での腫瘍と髄液のコントラスト比 (CR) およびコントラストノイズ比 (CNR) は 4.71 および 9.17 であり、従来の T1, T2, PD より有意に高かった。2.

DWI では類上皮腫は髄液や脳実質と比較して著明に高信号として描出され、腫瘍と髄液の CR および CNR は 13.25 および 19.34 であり、FLAIR より有意に高かった。3. 類上皮腫の拡散係数 (ADC) は 0.971 から 1.461, 平均  $1.197 \times 10^{-3}$  であり、髄液の平均 ADC  $3.498 \times 10^{-3}$  より有意に低く、脳実質の平均 ADC  $1.002 \times 10^{-3}$  より有意に高かった。以上から、FLAIR は従来の撮影方法よりも類上皮腫を描出するには優れた方法で、DWI は類上皮腫と髄液、脳実質とのコントラストが良好となり最も優れた方法であった。DWI で類上皮腫が高信号となるのは、ADC 値より脳実質と比べ腫瘍内拡散が制限されているわけではなく、T2 shine through 効果のためであった。

2. Use of Bleomycin- and Heat shock-Induced Calreticulin Promoter for Construction of a Mammalian Expression Vector  
(ブレオマイシン及び熱処理により誘導発現するカ

### ルレティキュリンプロモーターを用いた新規真核細胞用発現ベクターの構築

Hashim Mohamed Ali Elmileik (小児科学)

NIH/3T3 へのブレオマイシン (Bm) の添加により過剰発現する蛋白質の一つは熱ショック蛋白質カルレティキュリンであると同定された。本研究では、カルレティキュリンプロモーター (CP) を取得し、かつ、CP を利用した Bm 誘導型発現ベクターの開発を行った。

NIH/3T3 よりクローン化した CP 遺伝子をルシフェラーゼ構造遺伝子 (*Luc*) のすぐ上流に挿入したベクターを構築した。本ベクターを導入した NIH/3T3 を Bm 存在下または 42°C にて培養したところ、*Luc* の発現は Bm 添加では無添加の 1.5 倍、また、42°C での培養は 37°C に比べ 2 倍高かった。これは CP が Bm あるいは熱に反応して、CP 支配下の標的遺伝子を誘導発現させることを示唆する。

Bm 結合蛋白質遺伝子 *blmA* を導入した細胞はフリーの Bm 濃度を低下させることから、CP の支配下に *blmA* を配置したベクターを構築した。本ベクターは Bm 投与患者の肺線維症対策に貢献できると思われる。

### 3. Abnormal signals on proton density-weighted MRI of the superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy.

(進行性核上性麻痺における MRI プロトン密度強調像の上小脳脚異常信号の検討)

岡 正 樹 (内科学第三)

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) において、上小脳脚の MRI 異常信号の有無を検討した。

【対象と方法】9 人の PSP 患者、20 人のパーキンソン病 (PD) 患者および 20 人の健常者。MRI プロトン密度強調像 (PDWI) および T2 強調像 (T2WI) での上小脳脚異常信号の有無を視覚的に評価し、各グループで比較した。

【結果】PSP 患者 9 人中 4 人で、PDWI での上小脳脚の低信号が消失あるいは不明瞭となっており、異常信号が認められた。PD 患者および健常人では PDWI での上小脳脚異常信号は認められなかった。また、T2WI ではどのグループにも上小脳脚異常信号はみられなかった。

【結論】PDWI における PSP の上小脳脚異常信号は脱髄やグリオーシスを反映した所見と考えられる。PSP の鑑別において、PDWI での上小脳脚の評価は有用と思われる。

### 4. Expression of C-C chemokines in bronchoalveo-

### lar lavage cells from patients with granulomatous lung diseases

(肉芽腫性肺疾患患者の気管支肺胞洗浄細胞における C-C ケモカイン発現に関する研究)

大 島 美 紀 (内科学第二)

【目的】肉芽腫性肺疾患の病変における C-C ケモカイン発現を検討し、一般的所見か、疾患に特有の所見かを明らかにする。

【対象と方法】サルコイドーシス 17 例と HP 4 例について、特発性間質性肺炎 (CFA) 10 例をコントロールとして気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、C-C ケモカインの発現を半定量的 RT-PCR 法で評価した。

【結果】RANTES, MIP-1 $\alpha$  発現量は、サルコイドーシスと HP において有意に増加し、MIP-1 $\beta$  は HP において有意に増加していた。RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  発現量は、BAL 液中のリンパ球比率と正の相関を示し、MIP-1 $\beta$  は、リンパ球 CD4/8 比と負の相関を示した。MCP-1 は、各疾患群間で有意差はみられなかった。

【考察】MCP-1 はびまん性肺疾患の炎症に非特異的に、RANTES と MIP-1 $\alpha$  は肉芽腫性炎症の病態形成に、HP には特に MIP-1 $\beta$  が関与していると考えた。

### 5. Coronary atherosclerosis and oxidative stress as reflected by autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and oxysterols

(冠動脈硬化と酸化ストレス：抗酸化 LDL 抗体とオキシステロールからの検討)

安 信 祐 治 (内科学第一)

臨床研究及び動物実験から、LDL が酸化修飾を受けた酸化 LDL やコレステロールの酸化産物であるオキシステロールの動脈硬化発生、進展への関与が解明されてきている。そこで冠動脈疾患 (冠動脈造影を施行した 183 例；男性 124 例、平均年齢 58.9 歳) と抗酸化 LDL 抗体およびオキシステロールレベルとの関連について検討した。血清中の抗酸化 LDL 抗体、及び 4 種類測定したオキシステロールの中で、25 $\alpha$ -、27 $\alpha$ -、7 $\beta$ -hydroxysterol が冠動脈狭窄群で正常群に比べ有意に高値を示した (419 $\pm$ 48.7 vs. 273 $\pm$ 21.4 mU, 28.2 $\pm$ 5.0 vs. 13.1 $\pm$ 2.3, 47.7 $\pm$ 4.8 vs. 30.4 $\pm$ 4.3, 98.9 $\pm$ 8.7 vs. 67.9 $\pm$ 6.8 pmol/ml; P<0.01, P<0.05, P<0.05, P<0.05)。さらに抗酸化 LDL 抗体は、不安定狭心症群で安定狭心症に比べ有意に高値を示した (591 $\pm$ 97.9 vs. 292 $\pm$ 33.5 mU; P<0.01) がオキシステロールにおいては有意差を認めなかった。以上より血