

【方法】Fyn, Lyn, PYK2, FAK, MAPK/ERK1, SAPK/JNK, Cdk5 にて *in vitro* 免疫複合体キナーゼアッセイを行った。リン酸化部位特定のためチロシン残基変異 α -synuclein 蛋白質を作製した。両蛋白の局在を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。

【結果】Fyn は野生型, 変異 α -synuclein の125番目のチロシン残基をリン酸化した。また, 両蛋白は細胞内で共存しうる事が示唆された。

【考察】 α -Synuclein は Fyn を介したシグナル伝達において何らかの役割を持つ可能性がある。本研究は α -synuclein の生理的機能, 病態発症過程を理解するうえで意義を持つと思われる。

6. Insulin and insulin-like growth factor I support the proliferation of erythroid progenitor cells in bone marrow through the sharing of receptors

(インスリンとインスリン様成長因子 I のヒト骨髓赤芽球系前駆細胞の増殖への関与)

宮河 真一郎 (小児科学)

本研究ではインスリン, 及びインスリン様成長因子 I (IGF-I) のヒト骨髓造血前駆細胞に対しての影響を純化造血細胞, 単細胞培養と無血清培養を用いて検討した。

CD34 陽性/Kit 陽性細胞は, EPO 存在下で, インスリン, IGF-I の濃度依存性に erythroid colony の形成を認め, 単細胞液体培養系よりインスリン, IGF-I が赤芽球系細胞増殖に不可欠な Burst promoting activity を有していた。また, SCF で形成される erythroid colony と, インスリンあるいは IGF-I で形成される erythroid colony の標的細胞が異なること, インスリン, IGF-I の間では標的細胞が同一である可能性が推測された。インスリン, IGF-I は BFU-E 由来ならびに CFU-E 由来 erythroid colony 形成において赤芽球前駆細胞のお互いの受容体を共有しながら増殖・分化の幅広い段階で作用し, 細胞内刺激伝達を行っていることが推測された。

7. Chemokine-mediated thymopoiesis is regulated by a mammalian *Polycomb* group gene, *mel-18*

(ケモカインを介した胸腺細胞分化は哺乳類ポリコム遺伝子群 *mel-18* 遺伝子により制御されている)

宮崎 こずえ (免疫学・寄生虫学)

未熟胸腺細胞は胸腺微小環境内を移動しながら分化, 増殖するためケモカインシステムの関与が推測されているが, その遺伝子発現制御機構は明らかではない。遺伝子を負に制御するポリコム遺伝子群 (*PcG*)

mel-18 遺伝子欠損マウスは胸腺 T 細胞分化異常を来す。そこでケモカイン受容体 CXCR4, CCR9 を介した胸腺細胞分化における *PcG* の関与について検討した。*mel-18* 欠損マウスと正常マウスより胸腺細胞を分離し, CXCR4, CCR9 の mRNA 及び細胞表面上の発現量, ケモカイン SDF-1, TECK に対する遊走能を調べ比較した。*mel-18* 欠損マウスでは, CXCR4 発現量は DN1 細胞で増加し, CCR9 発現量は DP 細胞で減少しており, 遊走能は, DN1 細胞では SDF-1 に対してより強く, DP 細胞では TECK に対してより低かった。CXCR4 及び CCR9 は, *PcG* により発現制御されている可能性が示唆された。

8. Clinical and immunohistochemical analysis with V type pit pattern in early colorectal carcinoma by magnifying colonoscopy

(大腸拡大内視鏡で V 型 pit pattern を呈する早期大腸癌における臨床的・免疫組織学的解析)

永田 信二 (内科学第一)

【対象と方法】拡大内視鏡観察を施行し V 型 pit pattern と診断した早期大腸癌を, V_A 型と V_N 型に分け, 更に V_N 型を病変表面積における V_N 型の相対的割合によって Grade A (微小), Grade B (中間), Grade C (広範) に細分類し病理学的所見との関連および, MUC1, cathepsin D の発現について検討した。

【結果】深達度は Grade B, C で sm2, sm3 が多く, V 型細分類は EMR 適応決定に有用な指標と考えられた。病理学的に, Grade B, C は高異型度癌, 間質反応, 腺管開口部の乱れ・破壊の強い病変から成り立っていた。癌表層部での発現は, MUC1 では Grade がすすむにつれて有意に高率であったが, cathepsin D では低率であった。

【結論】V 型細分類は, EMR 適応決定に有用で, 病理学的に癌の異型度, 間質反応, 腺管開口部の乱れ・破壊などが相互に関与していた。

9. Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion

(切除不能肝細胞癌における経カテーテル的動脈化学塞栓療法の長期成績: シスプラチンリピオドール懸濁液とアドリアマイシンリピオドール混合液の比較)

鎌田 耕治 (内科学第一)

切除肝細胞癌 (HCC) に対してシスプラチンリピオドール懸濁液 (CDDP/LPD) を使用した経カテーテル的動脈化学塞栓療法 (TACE) の有用性をアドリアマイシンリピオドール混合液 (ADM/LPD) の使用例と比較検討した。対象は1983年6月から1999年12月までに広島大学医学部第一内科で TACE のみ施行された134例で、CDDP/LPD 群108例、ADM/LPD 群26例であった。CDDP/LPD 群の累積生存率は1年81%、3年41%、5年19%、7年13%で、ADM/LPD 群では1年67%、3年18%であり有意差を認めた ($p < 0.05$)。CDDP/LPD 群において腫瘍個数が少ない程、LPD の集積が強い程有意に生存率が向上した ($p < 0.05$)。CDDP/LPD の平均投与量は 41 mg と低用量で副作用も低頻度であった。低用量 CDDP による TACE は切除不能 HCC に対して有用で、ADM/LPD 使用例と比較して長期生存に貢献していた。

10. Cathepsin D expression and microvessel count as a possible predictor of lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer

(大腸 sm 癌におけるカテプシン D 発現および微小血管密度のリンパ節転移予測因子としての有用性)

大江 啓 常 (内科学第一)

一般に大腸 sm 癌は約10%前後にリンパ節転移を認め、EMR による局所切除のみでは根治できない病変が存在する。本研究では、種々の癌で予後因子としての意義が報告されているカテプシン D 発現および微小血管密度 (microvessel count: MVC) の大腸 sm 癌におけるリンパ節転移予測因子としての有用性について検討した。

【対象と方法】外科的切除を施行しリンパ節転移の有無が確認された大腸 sm 癌254例を対象に、カテプシン D 発現および MVC を免疫組織学的に検討した。

【成績】大腸 sm 癌におけるカテプシン D 発現およ

び MVC はいずれもリンパ節転移と有意な関連を示し、多変量解析の結果ではリンパ節転移の独立した危険因子であった。さらに他の病理学的因子と組み合わせることにより、リンパ節転移のない病変の絞り込みが可能であった。

【結論】カテプシン D 発現および MVC の解析は、有用なリンパ節転移予測因子であり、EMR による大腸 sm 癌の局所根治切除後の追加治療の方針決定に応用可能である。

11. Nonselective cation channel as a Ca^{2+} influx pathway in pepsinogen-secreting cells of bullfrog esophagus

(ペプシノーゲン分泌細胞における、非選択的カチオンチャンネルの研究)

木村 誠一郎 (内科学第一)

カエル食道腺ペプシノーゲン分泌細胞において、ホールセルパッチクランプ法を用いて電流の測定を行い、以下の検討を行った。この細胞には、ボンベシンやベサネコール等カルシウムを細胞内セカンド・メッセンジャーとする刺激剤により活性化されるチャンネルが存在する事が明らかになった。このチャンネルは Cl^- 等の陰イオン不透過であり、陽イオンに関しては、非選択性のチャンネルであった。イオン透過比は、 $Cs^+ : Rb^+ : K^+ : Na^+ : Li^+ : NMDG^+ : Ca^{2+} = 1.01 : 1 : 1 : 0.86 : 0.72 : 0.54 : 0.34$ であった。このチャンネルは、カルシウムを通過することが示された。このチャンネルは $0.1 \mu M$ 以上の細胞質内カルシウムにより活性化され、非選択性陽イオンチャンネルブロッカーとして知られている。 $100 \mu M$ ランタン及び $100 \mu M$ ガドリニウムにより抑制された。また分泌実験にて、ペプシノーゲン分泌が $100 \mu M$ ガドリニウムにて抑制された事より、このチャンネルは、ペプシノーゲン分泌に関与している事が示唆された。

第 4 5 9 回

広島大学医学集談会

(平成14年1月4日)

—学位論文抄録—

1. Magnetization transfer measurements of cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy

(筋強直性ジストロフィー患者における大脳白質磁化移動測定)

仲 博 満 (内科学第三)

筋強直性ジストロフィー (MyD) 14例において mag-