

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-

netization transfer imaging (MT imaging) を用い白質病変 (WML) および正常に見える大脳白質 (NAWM) の磁化移動率 (MT ratio) を測定した。MT imaging を軸位断にて撮像し関心領域 (ROI) を 1) WML, 2) MyD 患者および正常対照群の NAWM 12個所, に設定し MT ratio を計算した。WML は側頭葉極, 側脳室周囲, 皮質下に認め, MT ratio は著明に低下していた。NAWM の MT ratio は全ての ROI で正常対照群 (11例) より有意に低下していた (Student's t-test)。各 MyD 例の大脳白質の平均 MT ratio は, 罹病期間との間に有意な負の相関を認めた (Pearson 相関係数)。MT imaging は bound proton と free proton の相互作用に基づいた撮像法で微細な組織障害を検知することが可能である。WML の MT ratio が低下する原因となる病理変化は明らかではない。また NAWM の組織障害の存在や白質障害が進行性である可能性が示唆された。NAWM に関する病理学的検討がなされていないが, その本態を明らかにするためには今後の病理学的検討が必要である。

2. Molecular and epidemiological analyses of human adenovirus type 7 strains isolated from the 1995 nationwide outbreak in Japan

(1995年の全国的流行から分離されたヒトアデノウイルス7型の分子的疫学的解析)

野田 衛 (細菌学)

我が国での分離は稀であったヒトアデノウイルス7型 (Ad7) が1995年突如出現し死亡例を伴う全国流行を引き起こした。本流行からの分離株の遺伝子型別とその由来の推定及び全国流行に至った要因の解明を目的に分子的疫学的に解析した。95年の国内分離株26株, 流行前の国内分離株22株について DNA 切断解析を行った結果, 流行前の株は遺伝子型 Ad7d, 95年の株は Ad7d と比較し *Bst*II の切断パターンが異なり, イスラエルで検出報告のある Ad7d2 と同定された。89年に広島市で採取された血清251例の抗 Ad7 中和抗体保有率は2.8%であった。E3 下流域の塩基配列を調べた結果, Ad7d と Ad7d2 との *Bst*II による切断パターンの違いは 14.9kDa 蛋白 ORF の265番目におけるグアニンからアデニンへの推定アミノ酸置換を伴う変異によった。以上から, Ad7d と比較し E3 領域に変異をもつ Ad7d2 が, 国外から持ち込まれ, 低免疫レベルを背景に全国的流行を引き起こしたものと結論された。

3. Study on the early diagnosis and treatment in 21-

hydroxylase deficiency using reversed-phase high performance liquid chromatography

(逆相高速液体クロマトグラフィーを用いた21-水酸化酵素欠損症の早期診断・治療に関する研究)

- 1) 新生児マススクリーニングにて発見された21-水酸化酵素欠損症10例の臨床的検討
- 2) Failure of cortisone acetate therapy in 21-hydroxylase deficiency in early infancy (乳児早期の21-水酸化酵素欠損症の治療に酢酸コルチゾン是不適当である)

神野和彦 (小児科学)

逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は RIA 法のように交叉反応する物質の影響は受けず, コルチゾール (F), コルチゾン (E), 17 α -ヒドロキシprogesterone (17-OHP) などを同時にかつ, 迅速に測定できる。新生児マススクリーニングにて 17-OHP 高値のため受診した新生児を HPLC を用いて迅速に21-水酸化酵素欠損症 (21-OHD) と診断し, 即日治療を開始することができた。しかし, 厚生省研究班の治療指針に沿って糖質コルチコイドを投与したところ, 乳幼児期に成長低下がみられた。これは乳児期の糖質コルチコイドの過剰投与が関与していることが示唆された。また酢酸コルチゾン (CA) を投与した例は治療開始から生後40~80日頃までの間は血中 17-OHP や ACTH は十分に抑制されず, ヒドロコルチゾン (HC) を投与した例ではこれらは新生児期に速やかに抑制された。正常乳児で血中 F, E を HPLC を用いて検討し, 生後2か月までは生理的に E から F への刺激が少ないことが示唆されたことより, この時期は大量の CA を投与しても十分な血中 F の増加が期待できず, 治療には HC を投与すべきであり, CA は不適当ではないかと考えられた。

以上より, HPLC を用いた副腎皮質ステロイドホルモンの測定は 21-OHD の早期診断および初期治療の評価などに有用であると考えられた。

4. Synergistic activation of the Wnt signaling pathway by Dvl and casein kinase I ϵ

(Dvl とカゼインキナーゼ I ϵ の相乗的作用による Wnt シグナル伝達経路の活性化)

岸田想子 (生化学第一)

Wnt シグナル伝達経路とその構成分子は種を越えて保存されており, 初期発生における体軸形成や細胞増殖を制御する。Wnt のシグナルは LRP/Frizzled 受容体複合体から Dvl, 蛋白質リン酸化酵素 GSK-3 β , Axin, β -カテニン, 転写因子 TCF へと伝達される。