

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 $\alpha$ -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 $\epsilon$

(Dvl とカゼインキナーゼ I $\epsilon$  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 $\beta$ , Axin,  $\beta$ -カテニン, 転写因子 TCF へと伝達される。

カゼインキナーゼ I $\epsilon$  (CKI $\epsilon$ ) が Wnt シグナル伝達経路を促進することが遺伝学的に証明されたが、その作用機構は不明であった。そこで、Wnt シグナル伝達経路における CKI $\epsilon$  の役割を検討した。

CKI $\epsilon$  は Dvl と直接結合し、リン酸化した。CKI $\epsilon$  と Dvl は、L 細胞における  $\beta$ -カテニンの蓄積や TCF の転写活性化、ツメガエルの二次体軸形成を相乗的に促進した。また、CKI $\epsilon$ /Dvl/Axin は三者複合体を形成し、三者複合体を形成しない Dvl 変異体は CKI $\epsilon$  との相乗作用を示さなかった。したがって、Dvl と CKI $\epsilon$  は相乗的に作用して、Wnt シグナル伝達経路を正に制御することが明らかになった。

#### 5. Induction of cytochrome P450 3A4 by docetaxel in peripheral mononuclear cells and its expression in lung cancer

(ドセタキセルによる末梢血単核球におけるチトクロム P450 3A4 発現誘導ならびに肺癌組織における発現解析)

藤 高 一 慶 (内科学第二)

【目的】 ヒト生体内におけるタキサン系薬剤に対する CYP3A4 および CYP2C の発現動態ならびに肺癌組織における発現レベルを明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】 1) 末梢血単核球における docetaxel・carboplatin 投与による両遺伝子の発現誘導を mRNA レベルで検討した。2) 未治療非小細胞肺癌患者10名の剖検検体を用い、正常肺組織と肺癌組織における両遺伝子の発現レベルを比較した。

【結果】 1) carboplatin 単剤投与10例では両遺伝子ともに発現誘導は認めなかったが、docetaxel 投与群6例では、CYP3A4 遺伝子のみ有意な発現誘導を認めた。2) CYP2C 遺伝子は正常肺組織に比べ肺癌組織で有意に高発現していたが、CYP3A4 遺伝子の発現レベルは同等であった。

【結語】 ヒト生体内において docetaxel 代謝に CYP3A4 が重要な役割を果たしていることが示唆された。

#### 6. 腱癒着防止に乳酸-カプロラクトン共重合体多孔質膜を用いた実験的研究

今 田 英 明 (整形外科学)

屈筋腱損傷に対する乳酸-カプロラクトン共重合体多孔質膜 (以下 LLCC 膜) の癒着防止効果を検討した。

ビーグル犬21匹の前足の屈筋腱を切断し直ちに縫

合後、以下の4グループを作製した。

LLCC 群：腱縫合部を LLCC 膜で巻いたもの

LLCC+HA 群：腱縫合部を LLCC 膜で巻いた後、ヒアルロン酸を滴下したもの

HA 群：腱縫合部周囲にヒアルロン酸のみを滴下したもの

対照群：縫合部周囲に何も投与せず創を閉鎖したもの

術後3週にて屠殺し癒着の程度評価した結果、LLCC 膜は癒着防止効果を有する一方で腱の治癒を遅延化させることが観察された。ヒアルロン酸を併用してもこの問題は改善されなかった。LLCC 膜の孔径や重合組成比等に関して今後改良すべき点はあるが、膜の周囲には腱鞘様構造物が構築されており、組織再生の観点からも、LLCC 膜は生体内吸収性癒着防止材として有用性が高いと結論した。

#### 7. Promoter hypermethylation of MGMT and hMLH1 in gastric carcinoma

(胃癌における MGMT と hMLH1 のプロモーター領域のメチル化)

大 上 直 秀 (病理学第一)

DNA のメチル化は、様々な遺伝子の転写を負に制御することが知られている。本研究では、MGMT のメチル化とその発現との関係を解析し、さらに、MGMT と hMLH1 のメチル化の相関を胃癌および腸上皮化生について検討した。50例の胃癌、並びに10例の化生性粘膜、非化生性粘膜を対象とした。メチル化は MSP 法にて、発現は Western blot 法、免疫染色にて検討した。MGMT のメチル化は胃癌の約31%に見られ、発現はメチル化と有意に相関していたが、p53 の変異との相関はなかった。また MGMT, MLH1 のメチル化は高分化型腺癌で高頻度であり、両者が同時に認められる症例は1例のみであった。化生性粘膜では MGMT のメチル化はなく、MLH1 のメチル化を全例に認めた。以上より、MGMT, hMLH1 のメチル化はそれぞれ独立して胃癌、特に高分化型腺癌の発生・進展に早期に関与することが示唆された。

#### 8. Quantification of coronary artery calcium using multidetector CT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm

(多検出列器 CT とレトロスペクティブ心電図同期再構成による冠動脈石灰化定量法)

堀 口 純 (放射線医学)

多検出列器 CT による冠動脈石灰化定量の可能性を検討する。