

16. Results of a home exercise program for patients with osteoporosis resulting from neurological disorders

(神経疾患に伴う骨粗鬆症患者のための家庭運動プログラム)

清水ミシェル アイズマン (内科学第三)

神経疾患に伴う骨粗鬆症患者の家庭運動プログラムの効果を予備的に研究した。16名の患者(脳梗塞7名, 脳出血3名, パーキンソン病3名, その他の神経疾患3名)を無作為に9名の実験群(脳梗塞4名, 脳出血1名, パーキンソン病2名, その他2名)と7名の対照群に分けた。実験開始前と, 1年後に, 全員の両上肢について, 骨面積, 骨ミネラル含量(BMC), 骨密度(BMD), 実質筋肉量, 相対脂肪率などを測定した。実験群には, 家庭運動プログラムとして, 1週間に最低3日, 1日3回, 各手10回ずつボールを握る運動を指導した。プログラム終了後, 実験群全体では, 測定した骨代謝指標には有意な変化が見られなかった。しかし少数例だが, パーキンソン病患者ではプログラム終了後にBMCの増加傾向を認めた。さらにプログラムを終了した患者は, 訓練によって筋力が強化された, 回復が促されたなどと報告した。

17. The IL-6 family cytokines, interleukin-6, interleukin-11, oncostatin M, and leukemia inhibitory factor, enhance mast cell growth through fibroblast-dependent pathway in mice

(IL-6ファミリーサイトカイン(IL-6, IL-11, oncostatin M, leukemia inhibitory factor)は, 線維芽細胞依存性にマウスマスト細胞増殖を促進する)

行徳英一(皮膚科学)

慢性炎症性皮膚疾患の病変部では, マスト細胞が増加しており, マスト細胞がその病態形成に関与していると推察されている。この研究では, IL-6, IL-11, oncostatin M(OSM), LIF(leukemia inhibitory factor)の4つのIL-6ファミリーサイトカインのマスト細胞増殖活性を, マウス骨髄由来マスト細胞とNIH/3T3線維芽細胞の共生培養系において検討した。IL-6, IL-11, OSM, LIFはマスト細胞単独には増殖活性は示さないが, マスト細胞と線維芽細胞との共生培養系では用量依存的にマスト細胞の増殖を促進した。その増殖は線維芽細胞上の固有レセプターおよびgp130を介して伝達され, 線維芽細胞に発現されるSCFおよびSCFと協調して作用する未知の因子により発揮されることが明らかとなった。IL-6ファミリーサイトカインは皮膚炎症病変部におけるマスト細胞増殖に関与

していることが示唆された。

18. Repair of Articular Cartilage on the Surface of Heat-treated Bone by Transplantation of Cultured Chondrocytes

(熱処理骨表層における培養軟骨細胞移植による関節軟骨移植)

中村精吾(整形外科)

関節近傍の悪性腫瘍広範切除後の関節軟骨再建を実現する目的で, 現在実用化されている熱処理骨の表層に培養軟骨細胞を移植して関節軟骨を修復する実験を行った。日本白色家兎を3群に分けた。大腿骨の膝蓋関節面より6ミリ×8ミリの骨を採取。これを熱処理して骨のみ旧位に復して培養自家軟骨細胞を移植して骨膜被覆した(A群)。コントロールとして, 熱処理した骨および軟骨をそのまま旧位に復した群(B群)・熱処理した骨のみ旧位に復して骨膜被覆した群(C群)を作成した。A群では24週においても組織学的・免疫組織学的に硝子様軟骨の形成が認められたものの, B群では24週で線維組織に置き換わり変性していた。C群においては軟骨形成はみられたものの24週において組織学的・免疫組織学的に線維軟骨様であり著しく非薄化していた。熱処理骨表層において培養自家軟骨細胞を移植すると細胞は生着し, 硝子軟骨様修復組織が形成される。

19. Regulation of complex formation of POB1/Epsin/adaptor protein complex 2 by mitotic phosphorylation

(細胞分裂期における蛋白質リン酸化によるPOB1/Epsin/AP-2複合体形成の制御機構)

刈屋憲次(内科学第一)

【目的】Ralシグナル伝達経路で, エンドサイトーシスに関わる蛋白質間相互作用へのリン酸化の影響を解析することを目的とした。

【方法】Ralの下流分子のAP-2との複合体形成を解析するため, α -アダプチンのappendageドメインのGST融合蛋白質を用いた。細胞分裂期(M期)でのリン酸化の解析では, 細胞周期を同調し, 各蛋白質を免疫沈降した。cdc2キナーゼアッセイによりEpsinのリン酸化部位を決定し, 変異体Epsin^{S357D}を作製した。エンドサイトーシスアッセイでは, ¹²⁵I-インスリンの取り込みを測定した。

【結果】RalBP1, POB1, Epsin, Eps15は α -アダプチンと複合体を形成し, この複合体形成はM期で減弱した。これらは全てM期でリン酸化され, in

in vitro で POB1 と Epsin は cdc2 キナーゼによってリン酸化された。リン酸化された Epsin および Epsin^{S357D} と POB1, α -アダプチンとの結合は減弱した。Epsin^{S357D} 発現細胞ではインスリンの取り込みが抑制されなかった。

【結語】 Epsin の M 期でのリン酸化により, POB1 と AP-2 との結合が抑制されることが M 期でエンドサイトーシスが停止する一因である可能性が示唆された。

20. Expression of telomere related molecules and DNA repair enzymes in human gastric cancer (ヒト胃癌におけるテロメア関連因子および DNA 修復酵素の発現)

1. Expression of telomeric repeat binding factor 1 and 2 and TRF1-interacting nuclear protein 2 in human gastric carcinomas (ヒト胃癌における TRF1, TRF2 および TIN2 の発現解析)

2. Expression of MRE11 complex (MRE11, Rad50, NBS1) and hRAP1 and its relation with telomere regulation, telomerase activity in human gastric carcinomas (ヒト胃癌における MRE11 complex (MRE11, Rad50, NBS1) および hRAP1 の発現解析)

松谷 憲政 (内科学第一)

TRF1, 2 はテロメア長を制御, テロメア末端を保護し, tankyrase, TIN2, hRap1 はこれらと結合する。また, MRE11 complex はテロメア構造に関与する。ヒト胃癌組織でこれら因子を解析した。

【材料と方法】 ヒト胃癌組織20症例の腫瘍, 非腫瘍部を使用し, 上記因子の mRNA 発現を RT-PCR 法

にて検討し, 内15症例ではテロメア長を測定した。

【結果】 20例中に TRF1 で10例, TRF2 で12例, tankyrase で12例, TIN2 で6例, hRAP1 で13例, MRE11 で13例, RAD50 で14例, NBS1 で16例に腫瘍部で mRNA 高発現を認めた。短テロメア群はテロメラーゼ活性が高く, TRF1, 2 の発現が多い事を認めた。以上, 胃癌では上記因子がテロメア長およびテロメラーゼ活性を制御しており, それらが癌細胞における染色体の安定性を介した細胞の不死化に関与している可能性が示唆された。

21. Precancerous hepatic nodules had significant levels of telomerase activity determined by sensitive quantitation using a hybridization protection assay

(HPA 法による前癌肝結節のテロメラーゼ活性の高感度定量的測定)

高石 英樹 (内科学第一)

従来の TRAP (telomeric repeat amplification protocol) 法では高分化型肝細胞癌と前癌病変の間での低いレベルのテロメラーゼ活性の比較は困難であった。本研究では高感度に測定できる TRAP/HPA (hybridization protection assay) 法を用いて腺腫様過形成, 肝細胞癌, 慢性肝疾患および正常肝におけるテロメラーゼ活性を測定し検討した。腺腫様過形成は正常肝や慢性肝疾患より有意に高いテロメラーゼ活性を示す一方で, 高分化型肝細胞癌より低いテロメラーゼ活性を示したが有意差は無かった。さらにテロメラーゼ発現の cutoff 値を MKN-1 細胞 2 個相当で評価したところ, テロメラーゼ活性は非癌肝組織では発現を認めず, 腺腫様過形成では半数で発現を認めた。以上の成績より, 肝発癌におけるテロメラーゼ活性は腺腫様過形成へ脱分化する段階より発現し始めることが示唆された。

第 4 6 0 回

広島大学医学集談会

(平成14年2月1日)

— 学位論文抄録 —

1. センダイウイルス V 蛋白に高度に保存されたアミノ酸のウイルス病原性と RNA editing における重要性

福原 徳子 (細菌学)

センダイウイルス (SeV) の V 蛋白はマウスでのウイルス増殖を促進する機能をもつと考えられている。V 蛋白特異的 (Vu) 領域にはパラミクソウイルス亜科に共通して保存されたアミノ酸が RNA editing 部位の