

PTTG 発現が腫瘍化に関与しており、その E2 による発現応答性の差が、E2 誘発腫瘍化の系統差に関与していることが示唆された。

4. ポリコム遺伝子群 *mel-18* のハプロインサイエンシーによるマウスの腫瘍原生獲得機構の解析

木村 まり (免疫学・寄生虫学)

ポリコム遺伝子群タンパク質の複合体はヘテロクロマチン維持に寄与する。哺乳類ホモログ *mel-18* は癌との関連が示唆され、そのヘテロ接合性マウスに腺癌が認められた。腫瘍細胞の残存 *mel-18* 遺伝子座には変異はなかったが、Mel-18 タンパク質複合体は *mel-18*^{-/-} マウスの臓器で消失していた。野生型細胞核の蛍光免疫染色でみられた顆粒は、*mel-18*^{-/-} マウスの腫瘍細胞では破碎され、これが Mel-18 タンパク質複合体の一部と考えられた。正常マウス乳腺細胞の内因性 Mel-18 量を減じると高率に腫瘍を形成し、蛍光免疫染色で破碎像を呈した。乳癌関連遺伝子では *mel-18* 発現量低下細胞で *brca1* 発現が減少、*tbx2* 発現が増加していた。以上より、*mel-18* は新規の癌抑制遺伝子で、そのハプロ不全はタンパク質複合体を不安定化し、標的遺伝子のヘテロクロマチンの逸脱で腫瘍原生が獲得されたと考えられた。

5. 放射線誘発マウス肝癌における Insulin-like growth factor binding protein-related protein-1 (IGFBP-rP1) の発現低下

亭 島 淳 (原医研：分子生体制御)

放射線誘発マウス肝癌とその培養系細胞株を用いて IGFBP-rP1 の発現とその機能について解析した。まず B6C3F1 マウスの正常肝組織と肝癌組織における IGFBP-rP1 の発現をノーザンブロット法で比較したところ、肝癌組織では正常肝に比し IGFBP-rP1 の発現の低下がみられた。また、培養系細胞株では足場非依存性増殖能の強い細胞株において IGFBP-rP1 の発現低下が著明であった。そこで IGFBP-rP1 遺伝子を発現ベクターを用いて肝癌細胞株へ導入し、その増殖能への影響について検討したところ、倍加時間の延長、足場非依存性増殖能の著明な低下および腫瘍形成能の低下を認めた。またヒト肝癌についてもノーザンブロット法において、IGFBP-rP1 の発現低下を認めた。これらの結果より、IGFBP-rP1 の発現低下が肝癌の発生、増殖に関与している可能性が示唆された。

6. 広島原爆被爆者における30年間のがん以外の死

亡に関する研究, 1968—1997

笠 置 恵 子 (原医研・疫学社会医学)

原爆放射能医学研究所に登録されている原爆被爆者を対象にして1968~97年までの30年間の死亡追跡により放射線被曝とがん以外の疾患との関連を検討した。その結果、がん以外の疾患計では死亡リスクは被曝線量 1Sv で相対リスク1.06と有意であった。男性より女性の方が相対リスクは高く、また 1Sv 以上の高線量域から相対リスクは高くなる傾向を示していた。死因別には循環器疾患、脳血管疾患、泌尿器疾患で有意、肺炎で示唆的な死亡リスクの増加があった。追跡年次別に 1Sv での相対リスクを被曝時年齢群ごとに見ると固形がんでは低下傾向にあるのに対しがん以外の疾患では年々増加傾向を示し、若年被爆者においてその傾向は顕著であった。

今後追跡年次を延長するにつれて、若年被爆者の割合が増加することが考えられ、がん以外の疾患への放射線リスクは増加していく可能性が示唆された。

7. *Helicobacter pylori* Infection Increases Serum Nitrate and Nitrite More Prominently Than Serum Pepsinogens

(*H. pylori* 感染は、血清 pepsinogen よりも顕著に血清 nitrate and nitrite を増加させる)

児 玉 寛 治 (内科学第一)

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染は慢性胃炎を引き起こし、血清 pepsinogen I (PG I), II (PG II), gastrin 値を上昇させ、pepsinogen I/II (I/II) を低下させる。また inducible nitric oxide synthase (iNOS) は *H. pylori* 感染により発現し胃の炎症を調整している。そこで、36歳以下の健常者80人の空腹時血清を用いて、*H. pylori* 抗体、gastrin 値、PG I, II 値、I/II, NOx 濃度を測定し以下の結果を得た。(1) *H. pylori* 抗体陽性者では陰性者に比べ有意に血清 NOx 濃度が高かった。(2) *H. pylori* 抗体陰性者では血清 NOx 濃度は PG II 値と有意な相関を認めた。(3) PG I, PG II 低値群では、*H. pylori* 抗体陽性者において陰性者に比べ有意に NOx 濃度が高かった。(4) I/II 高値群では、*H. pylori* 抗体陽性者において陰性者に比べ有意に NOx 濃度が高かった。以上より、*H. pylori* 感染による胃炎では、血清 PG 値よりも顕著に血清 NOx 濃度が上昇すると思われた。

8. Immuno-histochemical detection of human telomerase reverse transcriptase in human liver tissues (ヒト肝臓組織における hTERT 抗体の免疫組織化

学的検討)

川上由育(内科学第一)

肝癌の脱分化に従うテロメラーゼ活性の上昇は知られているが、細胞レベルにおいては明らかにされていない。本研究ではテロメラーゼの活性中心である hTERT (human telomerase reverse transcriptase) の抗体を用い免疫染色を行い、細胞レベルでの hTERT の発現を検討した。当院にて外科的切除された肝癌および非癌部を用い抗 hTERT 抗体を一次抗体とし ABC 法にて染色した。判定は核が染色したものを hTERT 陽性細胞とした。高分化肝癌では hTERT 陽性細胞の数は散在していたが、中低分化肝癌では多くの細胞に認めた。非癌部では肝細胞、胆管上皮細胞、リンパ球にごくわずかに認めた。肝癌において分化度の進行に伴うテロメラーゼ活性の増強は、hTERT 陽性細胞の比率の増加によることが示唆された。また非癌部の弱いテロメラーゼ活性の由来として肝細胞、胆管上皮細胞、リンパ球の可能性が考えられた。

9. Cyclosporin A reduces canalicular membrane fluidity and regulates transporter function in rats

(サイクロスポリンAはラットにおいて肝毛細胆管膜の流動性を低下させ膜輸送タンパクの機能を抑制する)

休場成之(内科学第一)

胆汁うっ滞を惹起する薬剤サイクロスポリンA (CsA) の膜脂質組成、脂質輸送への影響を検討した。ラットに CsA を投与し胆汁流量、脂質組成を検討し、毛細胆管膜 (CM) を調整し、その脂質組成、流動性、各種膜輸送タンパク (Mdr1, Mdr2, Bsep, Mrp2) の発現量 (western blot) を検討した。胆汁中リン脂質 (P) 及びコレステロール (C) 分泌量は胆汁酸分泌量に比し不均衡に低下した。CM の C/P 比は増加し、膜流動性は低下した。CM における膜輸送タンパクは Mdr1 で増加した以外は不変であった。CsA による胆汁脂質分泌不均衡低下の機序として CsA 自身が胆汁酸ミセルの界面活性作用を減弱化する可能性が示唆された。CsA による CM 流動性低下は胆汁生成に関与する膜輸送タンパクの機能を低下させ胆汁うっ滞を惹起する。このことは膜脂質成分の調整が胆汁うっ滞に対する治療的意義を有する可能性を示唆している。

10. Glucose and prednisolone alter basic fibroblast growth factor expression in peritoneal mesothelial cells and fibroblasts

(ブドウ糖とプレドニゾロンは腹膜中皮細胞におけ

る塩基性線維芽細胞増殖因子の発現と線維芽細胞を変化させる)

尾形 聡(内科学第二)

【目的】持続式携帯型腹膜透析 (CAPD) 患者の腹膜線維症の発症・進行機序の解明および予防法を開発することを目的とした。

【方法】1) 高濃度ブドウ糖, prednisolone を添加し、腹膜中皮細胞からの塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の発現、腹膜線維芽細胞の増殖能を検討した。2) bFGF によるヒト腹膜線維芽細胞増殖能および細胞外基質分泌量の変化を検討した。

【結果】1) 腹膜中皮細胞の bFGF の mRNA 発現量および蛋白分泌量はブドウ糖濃度依存的に増加し、prednisolone の添加により糖質コルチコイド受容体を介する機構で抑制された。2) bFGF はヒト腹膜線維芽細胞を増殖させ細胞外基質分泌量を増加させた。

【結語】腹膜線維症の発症に bFGF が関与し、糖質コルチコイドはこれを予防する可能性があることを示した。

11. Atherosclerotic plaque characterization by quantitative analysis using intravascular ultrasound — correlation with histological and immunohistochemical findings —

(血管内超音波を用いた定量解析法による粥状動脈硬化巣の組織性状の検討

— 組織学および免疫組織学的評価との相関について —)

沖本智和(内科学第二)

【目的】血管内超音波を用いた定量解析法により、ヒト冠動脈粥状硬化巣への炎症細胞浸潤の程度を反映変化をどうかを明らかにすること。

【対象・方法】血管内超音波法を冠動脈切開治療前後に施行した、25症例の冠動脈切除組織を採取し、マクロファージおよびリンパ球の浸潤を検討。細胞浸潤の程度により各組織を高度浸潤群、中等度浸潤群、軽度浸潤群に分けた。治療前後の病変部の超音波画像を定量解析し、各病変部の粥状硬化巣相対輝度と粥状硬化巣不均一指数を求め、治療前後の変化について、各組織群間で比較検討した。

【結果】相対輝度と炎症細胞浸潤との関連はなかった。切開治療前、不均一指数は高度浸潤群で最も高く、軽度浸潤群で最も低かった。不均一指数は治療後に高度浸潤群で最も低下し、軽度浸潤群では増加した。

【結語】血管内超音波を用いた定量解析法は、ヒト冠動脈粥状硬化巣への炎症細胞浸潤の程度を反映して