

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

いた。

12. Dinucleotide repeat polymorphisms in the Nprilysin gene are not associated with sporadic Alzheimer's disease

(ネプリライシン遺伝子の2塩基リピート多型は孤発性アルツハイマー病発症に関与しない)

織田 雅也 (内科学第三)

【背景】アルツハイマー病(AD)の病理学的変化ではアミロイドβ蛋白(Aβ)の脳実質への沈着が重要な働きを担う。中性エンドペプチダーゼのNprilysin(NEP)はAβを分解する作用を有し、NEP活性低下によりAβの分泌・沈着が増加しAD発症に影響するという機序が推測されている。ヒトNEP遺伝子領域には10リピート以上の2塩基リピート配列が4箇所存在するが、これらの多型がNEP発現量を調節しAD発症に寄与する可能性を推測し、NEP遺伝子2塩基リピート多型とAD発症との関与について調べた。

【方法】対象は孤発性AD患者201名、正常対照者208名である。2塩基リピートを含む各領域をPCR法により増幅しアレル分布を解析した。

【結果】各多型について2群間のアレル分布に統計学的有意差は認められなかった。

【結語】NEP遺伝子の2塩基リピート多型は孤発性ADの遺伝学的危険因子に寄与しなかった。

13. Effects of Nicotine Chewing Gum on UPDRS score and P300 in Early-onset Parkinsonism

(若年発症パーキンソン症候群でのUPDRSスコアとP300におけるニコチンガムの効果について)

満岡 恭子 (内科学第三)

【目的】若年発症パーキンソン症候群(EOP)における喫煙効果を評価する。

【方法】EOP患者8例(喫煙歴有4例)にニコチンガム(ニコチン含有量2.0mg)1個を投与し、その前後でUPDRSスコア(パーキンソン症状の臨床評価法)と認知機能の電気生理学的指標である事象関連電位P300の変化を検討した。

【結果】8例中、喫煙歴を有する4例でUPDRS、P300潜時両方に改善が認められた。非喫煙患者は全例でUPDRS、潜時とも不変であった。

【結論】EOP患者のうち喫煙者のみ全例でUPDRS、ERPの改善がみられた。喫煙者では非喫煙者と比較して脳内ニコチン性受容体数が増加しており、脳へのニコチン取り込みがより高いことが報告されている。EOPは特発性パーキンソン病に比べ黒質神経細胞が

保たれており、特に喫煙患者ではニコチンガムなどが治療に応用できる可能性が示唆された。

14. Betaine and homocysteine concentrations in infant formulae, breast milk and foods

(ミルク、母乳、食品中のベタインとホモシステイン濃度)

坂本 明子 (小児科学)

ホモシステイン尿症の効果的な治療のため、食品中のベタイン(Bet)とホモシステイン(Hcy)濃度を測定し、Betの食品からの摂取が可能か、Hcyを多く摂取するため制限する食品があるかを検討した。

日本で使用されている無メチオニンミルク3種、育児用ミルク5種、10人の母親から同意を得て提供された33の母乳、日本で一般的に摂取されメチオニンを多く含まない食品58種を、HPLCを用いて測定した。

その結果、治療のためには無メチオニンミルクからHcyは除去しBetを150mg/dl程度添加すべきである。またメチオニンの含有量が少ないとされている食品からの十分なBetの摂取は不可能である。患児は必要ならばBetの内服も行い、今まで奨励されている低メチオニン高シスチン食による食事療法を続けなければならない。その際はより多くのBetを含む食品を心がけ、Hcyを含むものはできる限り除去する必要がある。

15. Expression of Pleiotrophin in Hepatic Nonparenchymal Cells and Preneoplastic Nodules in Carbon Tetrachloride-induced Fibrotic Rat Liver

(四塩化炭素投与ラット線維化肝での肝非実質細胞および前癌病変におけるプレイオトロフィンの発現)

小橋 俊彦 (外科学第二)

【目的】四塩化炭素投与ラット肝線維化モデルにおけるPleiotrophin(PTN)の発現とその意義について検討した。

【方法】四塩化炭素投与による肝線維化の定量化と肝組織のPTNmRNA発現を評価し、肝組織でのPTN発現の局在を二重免疫染色で検討した。また、肝内に発生した前癌病変でのPTNの発現を検討した。

【成績】PTN免疫組織染色で、線維化肝で線維性隔壁構成細胞中にPTN陽性細胞を確認し、二重免疫組織染色にてPTN陽性細胞の大部分はデスミン陽性細胞で、一部ラットマクロファージ陽性細胞であった。