

いた。

## 12. Dinucleotide repeat polymorphisms in the Nephrylsin 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Nephrylsin(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。

また、肝線維化の進展に伴い肝組織中 PTN mRNA の発現は、四塩化炭素投与後7週でコントロールに比べて約5倍増加することを確認した。さらに、前癌病変は PTN 免疫染色で陽性であった。

【結語】PTN は肝線維化の進展に関与している可能性が考えられ、線維化肝における腫瘍形成との関連が示唆された。

#### 16. Frequent alterations in the Wnt signaling pathway in colorectal cancer with microsatellite instability

(遺伝子不安定性を示す大腸癌における Wnt シグナル伝達経路の異常)

清水 洋 祐 (外科学第二)

散在性大腸癌における Wnt シグナル伝達経路の異常 (APC と  $\beta$ -catenin) は、8~9割と報告されている。一方、遺伝性大腸癌である HNPCC は遺伝子不安定性が原因となり癌化すると考えられている。しかし、我々は病理組織像において両者に大きな差を認めないことに着目し、遺伝子異常は概ね共通しているという仮説を立て、HNPCC の Wnt シグナル伝達経路の異常を検討した。ところが HNPCC における APC と  $\beta$ -catenin の異常は15%しか認められなかった。そこで我々は新規癌抑制遺伝子 Axin が HNPCC の標的遺伝子ではないかと考えその解析を行ったところ、6病変の機能ドメインに異常を認めた。また、転写因子 TCF4 の A (9) 配列が遺伝子不安定性の標的となるかを解析したところ、38%に変異を認めた。以上より HNPCC の発癌に Wnt シグナル伝達経路の異常が関与していることが明らかとなった。

#### 17. Novel system for generating cytotoxic effector lymphocytes using carcinoembryonic antigen (CEA) peptide and cultured dendritic cells. — Induction of peptide-pulsed dendritic cell-activated killer (PDAK) cells

(癌胎児性抗原 (CEA) ペプチドと培養樹状細胞を用いた細胞障害性リンパ球の新しい培養システムについて — Peptide-pulsed dendritic cell-activated killer (PDAK) 細胞の誘導)

大田 耕 司 (原医研:腫瘍外科)

【目的】CEA ペプチドと樹状細胞を用いて抗原特異的な効果細胞 (PDAK) を誘導し検討した。

【方法】樹状細胞誘導の後 CEA ペプチドをパルスし PBMC と混合培養、CEA-PDAK 細胞を誘導した。これを T2, KATO III, WiDr 細胞を標的とした細胞障

害活性測定および抗 class I, TCR  $\alpha\beta$ , V $\beta$ 7, 12, 14 抗体, CEA 蛋白による Blocking assay を施行した。TCRV  $\beta$  usage は RT-PCR-Southern blotting にて検討した。

【結果】CEA-PDAK は CEA, HLA 拘束性の細胞障害活性を認め、IL-2/CD3 システムでは機能を失うことなく大量培養できた。TCRV  $\beta$  usage は 7, 12 で発現の増加を認めた。

【結語】CEA ペプチドと樹状細胞を用いることで CEA-PDAK 細胞を誘導し大量培養することが可能であり、癌抗原特異的養子免疫療法の可能性が示された。

#### 18. 胃癌における臨床病理学および分子生物学的予後予測因子の検討

—多変量解析による予後予測因子の同定—

西本 直 樹 (原医研:腫瘍外科)

胃癌において臨床病理学的因子及び分子生物学的因子を用い、腹膜転移や肝転移の予測、さらに予後予測の可能性について多変量解析により検討した。当科で切除された原発胃癌切除症例165例について10の分子生物学的因子の発現について免疫組織学的染色を施行した。ロジスティックモデルによる多変量解析の検討では、腹膜転移に関してはリンパ節転移、間質型について K-sam および c-met の両者陽性であるものが腹膜再発予測因子として同定された。肝転移に関しては深達度について MMP-9 が有意な独立した再発予測因子であった。予後予測因子の検討では Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行うとリンパ節転移、深達度、間質について K-sam 及び c-met 両者陽性所見が独立した因子であった。従って本研究により胃癌の再発や予後予測因子に関して臨床病理学的因子に分子生物学的因子を加えて検討することがより有用であることが示された。

#### 19. Clinical implications of dynamic MRI for pituitary adenomas: clinical and histologic analysis

加納 由香利 (脳神経外科学)

Dynamic MRI study は、造影剤静注後早期に連続的な画像を得る方法であり、造影効果の強さや時間経過は、支配血管の種類、血液量、組織の種類を反映する。今回、下垂体腺腫67症例に dynamic MRI を施行し、その造影パターンの違いから腺腫の特徴を術前に把握することができるかどうか検討した。正常下垂体と比較した造影時間の違いにより、下垂体腺腫を4パターンに分類し、このパターンに関与する因子を検討