

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