

広島大学医学集談会

(平成14年10月3日)

—学位論文抄録—

1. ポリコム遺伝子群 *mel-18* による T 細胞受容体の遺伝子再構成の制御機構の解析

福原 信一

(創生医科学専攻探索医科学講座 免疫学)

哺乳類ポリコム遺伝子群産物は、クロマチンサイレンシングに関するタンパク質の複合体を形成し、「細胞の遺伝子発現メモリー機構」に重要であることが知られている。その中で、*mel-18* は哺乳類ポリコム遺伝子群として我々の研究グループが世界で最初に単離したものである。

mel-18 欠損マウスでは、胸腺の T 細胞の分化は $CD4^-CD8^-$ から $CD4^+CD8^+$ への過程で障害されていた。T 細胞分化に関与する重要な因子の一つである Rag-2 のタンパク質は細胞周期を制御する CDC2 や CDK2 によってリン酸化されることにより、不安定化され分解されることが知られている。*mel-18* 欠損マウスの胸腺における T 細胞の分化段階では、CDC2/CDK2 の活性が上昇していることと、Rag-2 タンパク質の減少が相関していた。さらに、T 細胞の遺伝子再構成は障害されていた。

一方、*mel-18* 過剰発現マウスでは、rag-2mRNA の発現は正常コントロール群と変わらないがタンパク質レベルは増加していた。また胸腺細胞の細胞周期の G0/G1 期は延長していた。S 期、G2/M 期で Rag-2 が増加すれば T 細胞における遺伝子再構成の変異は増加することが知られている。*mel-18* 過剰発現マウスでは、Rag-2 タンパク質量の増加が見られるが S 期、G2/M 期の比率の減少も起きていることから、遺伝子再構成の変異の増加はほとんど検出できなかった。

我々は *mel-18* 遺伝子の欠損、過剰発現と、Rag-2 タンパク質の安定性およびサイクリン依存性キナーゼ活性に相関があることを見出した。この結果から、ポリコム遺伝子群は T 細胞受容体の遺伝子再構成を制御している可能性を示唆し報告した。

2. Expression of the Krüppel-type zinc finger gene,

ZK7, in head and neck squamous cell carcinoma and normal mucosa

三宅 伸之

(展開医科学専攻病態制御医科学講座 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

頭頸部扁平上皮癌には、化学療法や放射線療法に抵抗性を示す難治性のものが多く存在するが、この治療抵抗性に関連する因子として Krüppel 型 zinc finger 遺伝子の ZK7 に着目し検討した。

頭頸部扁平上皮癌組織における ZK7 の発現量を rt-PCR 法を用いて検討すると、白金製剤による化学療法または放射線療法を行った群で未治療歴の群に比べ ZK7 の有意な発現上昇を認めた。頭頸部扁平上皮癌細胞株 SCC-TF に ZK7 を遺伝子導入し、シスプラチンまたは放射線曝露後の細胞の生存率をみると、ZK7 導入 SCC-TF 細胞株では野生株に比べてシスプラチンや放射線に対する感受性が有意に低下していた。

ZK7 は頭頸部扁平上皮癌においてアポトーシスを阻害し、頭頸部扁平上皮癌細胞の治療抵抗性獲得に関与している可能性があると考えられた。

3. Defects of granulopoiesis in patients with severe congenital neutropenia

(重症先天性好中球減少症における顆粒球造血異常)

中村 和洋

(展開医科学専攻病態情報医科学講座 小児科学)

重症先天性好中球減少症における顆粒球造血の異常について検討した。本症患者 7 例全例で G-CSF 受容体 (G-CSFR) の遺伝子変異は認められなかった。CD34 陽性細胞における c-Kit 陽性 G-CSFR 陽性細胞の比率は正常コントロールに比して患者で有意に減少していた。CD34⁺/c-Kit⁺/G-CSFR⁺ 細胞では、G-CSF ならびに顆粒球系造血に関与する造血因子存在下での顆粒球マクロファージ系コロニー形成能や液体培養での増殖能が、正常コントロールに比して患者で有意に低下していた。一方、CD34⁺/c-Kit⁺/G-CSFR⁻ 細胞では両者間に有意差は認められなかった。また同種骨髄移植を受けた患者の移植後骨髄細胞では、これらの異

常は正常化した。以上の結果から、本疾患患者における顆粒球造血の異常には G-CSFR 陽性骨髄前駆細胞の量的・質的異常が密接に関与していると考えられた。

4. Microsatellite instability is a genetic marker for the development of multiple gastric cancers (単発胃癌と多発胃癌における microsatellite instability)

三好栄司

(創生医科学専攻先進医療開発科学講座 分子病態制御内科学)

【背景】多発胃癌は全胃癌の5~15%に認められるが、胃癌の多発を予測することは非常に困難である。Microsatellite instability (MSI) は、遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) 患者で高頻度に認められ、多発大腸癌のマーカーとなりうる事が報告されている。

【目的】MSI が胃癌の多発を予測するマーカーとなりうるかどうかについて検討した。

【材料及び方法】1992年から2000年の間に当院でEMRを施行した早期胃癌症例76例を用い、以下の3群に分類し検討した (A群:単発胃癌38例, B群:同時性多発胃癌26例, C群:異時性多発胃癌12例)。ホルマリン固定パラフィン包埋切片からDNAを抽出しMSIを解析した。ただし、同時性多発胃癌では主病変、異時性多発胃癌では初発病変を用いた。MSIは、microsatellite assayを用いD17S855, D18S58, D18S61, BAT25, BAT40の5領域で検討した。

【結果】1領域以上で、MSIを認めたものは、A群38例中4例(10%)、B群26例中7例(27%)、C群12例中4例(33%)であった。いずれにおいてもD17S855領域においてMSIの頻度が高かった。MSIの頻度は、A群とB群、A群とC群でそれぞれ有意差を認めた。

【まとめ】MSIは、胃癌多発の予測マーカーとなりうる事が示唆された。

5. Westernization of lifestyle markedly increases carotid intima-media wall thickness (IMT) in Japanese people

(ライフスタイルの欧米化は日本人の頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) を著しく進展させる。)

渡邊浩

(展開医科学専攻病態制御医科学講座 分子内科学)

【目的】遺伝的に同一と考えられる、日本人と日系米人の頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) を比較すること

により、ライフスタイルの欧米化が日本人の早期動脈硬化病変にどのような影響を与えるか明らかにすること。

【対象・方法】米国在住日系米人と広島在住日本人のIMT及び動脈硬化危険因子を比較した。血清脂質は過去20年間の経年的推移を検討した。IMTは、左右の総頸及び内頸動脈を観察し、プラークを含めた最大肥厚部とその前後1cmの3点の平均値をIMT値とした。

【結果】現在の日本人と日系米人の脂質の値に有意差は見られなかった。しかし、過去の脂質は日本人に比べ日系米人の方が有意に高値を示していた。IMTは日系米人が有意に高値を示した。

【結語】ライフスタイルの欧米化は日本人の早期動脈硬化病変の進展を加速する事が明らかとなった。これには脂質代謝異常など動脈硬化危険因子の程度と曝露期間が重要であると考えられた。

6. Comparative study of noninvasive cerebrovascular monitoring methods in cardiac surgery

(心臓外科における無侵襲脳血流モニターの検討)

河内和宏

(展開医科学専攻病態制御医科学講座 外科学)

【背景・目的】心臓手術中の灌流不全を予測するため、従来からの経頭蓋骨ドプラー (TCD)、網膜中心動脈ドプラー (CRAD)、近赤外線分光法 (NIRS) の3者間で比較検討を行った。

【対象・方法】脳血管病変のない25例を対象。TCDにて右中大脳動脈の最高流速 (Vmax) を、CRADでは右網膜中心動脈のVmaxを、NIRSでは前頭葉酸素飽和度 (rSO₂) を測定し、184データセットを得た。

【結果】体外循環中の低灌流時で捕捉不能となったのは、TCDの20のデータであった。CRAD-VmaxとTCD-Vmaxとの間には相関があり (r=0.544, p<0.0001)、各々が最高血圧と相関した (各r=0.742, 0.607, p<0.0001)。rSO₂が60%以下の場合には、CRAD-Vmaxが有意に低かった (p=0.0012)。

【考察】CRADは低灌流圧によるTCD捕捉不能の際でも明瞭に信号を得ることができた。CRAD-VmaxはrSO₂下降に追従し低下しており、脳組織虚血を検出するモニターにもなる可能性が示唆された。

7. Downregulation of both interleukin-12 and interleukin-2 in heart allografts by pretransplant host treatment with granulocyte colony-stimulating factor and tacrolimus