

【結果】自然経過については58.1%が同程度の内視鏡所見で経過し、31.4%が自然治癒した。一方、10.5%に悪化が見られた。重症化因子は、高齢、女性、胃粘膜萎縮がないこと、食道裂孔ヘルニアの存在、初回診断時症状、食道運動機能の低下が重要であった。MUPによる検討では、RE群は、下部食道で内輪筋の収縮率が、上部食道において縦走筋の収縮率が有意に低下していた。また収縮時間は、下部食道で有意に延長が見られた。

【結論】軽症型REの場合、すべてが治療の適応にはならず、その判断には、重症化因子の有無や食道運動機能の評価が指標になり得た。また、MUPを用いる事により、REにおける食道運動機能の特徴を断層像としてリアルタイムにかつ貫壁性に評価でき、新たな視点からREの病態を観察できる事が示唆された。

7. Utility of sonographic diagnosis in gastric diseases

(胃疾患における超音波診断の有用性)

- 1) Sonographic diagnosis of giant gastric folds
(巨大趨皺を呈する胃疾患の超音波診断)
- 2) Preoperative assessment of gastric cancer vascularity by flash echo imaging
(フラッシュエコーイメージングを用いた胃癌における腫瘍血管密度の術前評価)

岡信 秀治
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)

【対象と方法】巨大趨皺を呈する胃疾患165例を対象に、通常Bモード検査で病変部の壁厚、層構造、肥厚層、エコーレベル、コンプレッシビリティについて検討した。また、進行胃癌12例を対象にFEIを用いて手術前に腫瘍のperfusionの評価を行い、その手術標本においてCD34を指標に腫瘍の微小血管密度を免疫組織学的に測定し、両者の関連について検討した。

【結果】巨大趨皺を呈する胃疾患は、各疾患群でそれぞれ特徴的なBモード像を示した。進行胃癌において手術前に測定したFEI輝度と手術標本を用いて測定した微小血管密度との間に、相関係数 $r=0.869$ 、危険度 $p=0.004$ と有意な相関関係を認めた。

【結語】通常Bモード検査でも、巨大趨皺を呈する胃疾患の鑑別診断が可能であった。FEIを用いることで、手術前に進行胃癌の悪性度評価を行うことが可能であり、治療方針の決定における有用な指標となり得ると考えられた。

8. 生体試料中薬毒物の迅速分析システム

内海 兆郎
展開医科学専攻病態情報医科学講座(法医学)

本研究は、日本中毒学会「分析委員会」が提唱した、分析結果が治療に有用とされる中毒起因物質15品目のうちテオフィリンを除外した14品目の中毒起因物質について、臨床現場で得られる少量の生体試料から、誰でも簡便かつ迅速に検査できるシステムの構築について検討した。

本システムを構築するにあたり、生体試料を分析対象として検査法のなかった有機リン系農薬、アセトアミノフェンについては独自に検査法を開発した。環境検査用に市販されている検出キットは生体試料に適用できるように一部改良し検討した。その結果、市販されている5種の検出キット、独自に開発した2種の検出キットと2種の反応系によって、尿および血清試料1 mlから14品目の中毒起因物質を1名の検査者が2時間で推定できた。また、実際の中毒4例に本システムを用いたところ、中毒起因物質の推定が可能であり、治療方針を決定するうえで有用であることが示唆された。

9. Dimerization of the Polycomb-group protein Mel-18 is regulated by PKC phosphorylation (ポリコム蛋白 Mel-18 の二量体形成は PKC のリン酸化により制御されている)

藤崎 成至
創生医科学専攻探索医科学講座(免疫学)

ポリコム遺伝子産物はポリコム複合体を形成し、標的遺伝子の転写抑制状態を維持することが報告されている。

ポリコム複合体はEed, Ezh, YY1などを含むclass I複合体とM33, Mph1/Rae28, Bmi-1, Mel-18などを含むclass II複合体がある。このうち、class II複合体のM33, Mph1/Rae28やBmi-1はそれぞれホモダイマーを形成することが報告されている。

今回、Mel-18が他のclass II複合体構成因子同様、ホモダイマー形成能があるかin vitro pull-down assayを行い、Mel-18がホモダイマー形成能があることを明らかにした。さらに、COS-7細胞内でタグ付きMel-18を発現させ、Mel-18ホモダイマーが形成されることを確認した。このホモダイマー形成にRING-fingerと α -helix構造が必要であることを明らかにした。また、Mel-18はPKC存在化ではホモダイマー形

成能消失し、脱リン酸化によりホモダイマー形成能が回復することが明らかになった。これらの結果より、Mel-18 ホモダイマー化は Mel-18 のリン酸化状態で制御されていることが示唆された。

10. Interaction of POB1, a downstream molecule of small G protein Ral, with PAG2, a paxillin-binding protein, is involved in cell migration

(低分子量G蛋白質 Ral の下流分子である POB1 は、パキシリン結合蛋白質 PAG2 と結合して、細胞運動を制御する)

大城 望史

創生医科学専攻探索医科学講座 (分子細胞情報学)

Ras ファミリーに属する低分子量G蛋白質 Ral の標的蛋白質である RalBP1 に結合する蛋白質として、新規蛋白質 POB1 が同定された。これまでに、POB1 は Ral, RalBP1 からのシグナルを受けて、インスリンと EGF 受容体依存性エンドサイトーシスを制御することが示唆されている。今回私は、POB1 の新たな機能を明らかにするために、そのC末端側に結合する蛋白質をスクリーニングしたところ、ARF-GAP ファミリーの一種である ASAP1 (ヒト PAG2 オルソログ) を単離した。POB1 は PAG2 と複合体を形成し、POB1 の3番目のプロリンリッチ部位と PAG2 の SH3 ドメインを含むC末端側が直接結合することがわかった。また、POB1 は PAG2 に結合することで、PAG2 の細胞運動の抑制効果を解除することが示唆された。さらに、POB1 は PAG2 と結合することにより、パキシリンの接着斑への局在の抑制効果を阻害することが示唆された。

11. Analysis of the role of hepatic stellate cells in liver ischemia/reperfusion injury and prevention of ischemia/reperfusion-induced microcirculatory disruption by inhibiting contraction of these cells (肝虚血再灌流障害時における星細胞の果たす役割の解明と星細胞収縮抑制による微小循環障害の予防)

水沼 和之

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

虚血再灌流障害時における星細胞の果たす役割の解明さらには ROCK 阻害剤 Y-27632 (以下 Y) が温阻血再灌流障害に有効であるか検討を行った。

まず、*in vitro* において虚血群から分離された星細

胞は無処置群より有意に収縮を認めたことより、虚血再灌流障害時に星細胞が活性化されることが判明した。この虚血による星細胞活性化は Y により ET-1 投与下においても有意に抑制された。

部分肝虚血モデルにおいて Y 投与群では、無治療群とは対照的に、再灌流後、近赤外分光法にて容量依存的に組織 Hb 量、Cyt.aa₃ 量の急速な改善および血清 AST, ALT の改善を認め、血管内の酸素化障害のみならず肝細胞障害も抑制されていた。

肝移植においては、Y 投与群 (30 mg/kg) は無処置群と比べ有意に7日間生存率の改善を認めた。

Y-27632 は星細胞の収縮を抑制することにより虚血再灌流障害時にひきおこされる肝微小循環障害を軽減した。

12. Size-dependent *in vivo* growth potential of adult rat hepatocytes

(肝細胞移植による *in vivo* におけるラット肝細胞の増殖能の heterogeneity の評価に関する研究)

片山 繁

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

ラット肝臓をコラゲナーゼ灌流、低速遠心分離すると、沈殿に大型の肝実質細胞 (PH) が、上清中の非実質細胞画分に小型肝細胞 (SH) が存在する。SH を FACS を用いて自家蛍光、粒状度の大きい集団 (SH-R2) と小さい集団 (SH-R3) に分け、*in vivo* での増殖能を検討した。DPPIV⁻Fischer344 ラットにレトロウイルスを腹腔内投与し、4週間後に2/3部分肝切除術を施行。直ちに DPPIV⁺Fischer344 ラットから得られた PH, SH, SH-R2, SH-R3 の各細胞 2 × 10⁵ cells を肝細胞移植し、移植3週間後に肝臓を採取。凍結切片を DPPIV 染色し、増殖能を移植肝細胞が形成したクラスター面積、体積およびクラスター内の細胞数で比較検討した結果、*in vivo* においても肝細胞の増殖能には不均一性があり、小型肝細胞画分に含まれる肝細胞 (SH-R3) が最も増殖能が高いという結果を得た。

13. Comparative analysis of K-ras point mutation, telomerase activity, and p53 overexpression in pancreatic tumours

(膵腫瘍における K-ras 点突然変異、テロメラーゼ活性、p53 過剰発現の比較検討)

上村 健一郎

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (外科学)