

## 2. Expression and functional analysis of granulocyte colony-stimulating factor receptors on CD34<sup>+</sup> cells in patients with MDS and MDS-AML

(MDSとMDS由来急性骨髄性白血病におけるCD34<sup>+</sup>細胞上のG-CSFレセプターの発現と機能の解析)

Tanvira Afroze Sultana

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 原医研(血液内科)

45例の骨髄CD34<sup>+</sup>細胞上のG-CSFRの発現と機能を解析した。G-CSFRの発現は各病型の一部の例で低下し、進行期の病型では発現異常が高率にみられた。低発現の例で高率に顆粒球減少を認めたのに対して、正常発現の例では低率で、高発現の例には逆に高率にみられた。G-CSF投与に対する顆粒球の反応は、MDS-AMLでは化学療法の併用の有無にかかわらず、G-CSFR低発現のいずれの例も増加しなかったのに対し、正常ないし高発現例では増加が見られた。正常ないし高発現の例について、CD34<sup>+</sup>細胞の*in vitro* G-CSFに対する反応をみると、アポトーシス抑制、増殖促進、コロニー形成能は顆粒球の反応と無関係であった。さらに、*Jak1, 2, Tyk2, Stat1, 3*の発現をRQ-PCRでみたが、異常に低い例はなかった。以上の結果より、MDSとMDS-AMLの顆粒球減少の原因の一つとして、CD34<sup>+</sup>細胞上のG-CSFRの発現低下が考えられた。

## 3. A possible role for the loss of CD27-CD70 interaction in myelomagenesis

(CD27とCD70の結合の欠除と形質細胞の腫瘍化への可能性)

片山 雄太

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 原医研(血液内科)

CD27はtissue necrosis factor receptor (TNFR) superfamilyに属し、活性化したB細胞やT細胞に発現を認める。CD27はメモリーB細胞のマーカーで、B細胞のCD27とリガンドであるT細胞のCD70の結合が正常形質細胞の分化に重要である。今回はCD27と形質細胞の腫瘍化との関連について検討した。骨髄形質細胞(骨髄腫細胞)の検索では、正常形質細胞はCD27陽性であるが、MGUSやMM stage IのMM病初期でCD27陽性と陰性両分画に細胞を認め、MMの病期進行に伴いCD27陰性骨髄腫細胞の割合が増加した。CD27-CD70結合の刺激によりCD27細胞内領域にSiva蛋白が結合しアポトーシスを誘導す

るという報告からCD27欠損によるアポトーシス抑制が形質細胞の腫瘍化に関与すると考えられたが、CD27移入骨髄腫細胞株とCD70移入NIH3T3細胞との共培養による実験ではアポトーシスの誘導を証明できなかった。さらに、CD27移入骨髄腫細胞株とCD70移入NIH3T3細胞の共培養でのcDNA microarray解析では、CD27移入骨髄腫細胞株にアポトーシス関連遺伝子の変化は認めなかった。

## 4. Dysregulation of transcriptions in primary granule constituents during myeloid proliferation and differentiation in patients with severe congenital neutropenia

(先天性好中球減少症における骨髄系前駆細胞の増殖・分化に伴う一次顆粒酵素の転写調節の異常)

川口 浩史

展開医科学専攻病態情報医科学講座 (小児科学)

先天性好中球減少症における骨髄系前駆細胞の増殖・分化に伴う顆粒内蛋白の遺伝子発現について検討した。4名中2名の患者で好中球エラスターゼ遺伝子のヘテロの点変異が存在した。患者のCD34<sup>+</sup>/G-CSFR<sup>+</sup>細胞の液体培養での増殖能はコントロールに比し低下していた。コントロールのCD34<sup>+</sup>/G-CSFR<sup>+</sup>細胞ではG-CSF存在下で骨髄系への分化に伴い一次顆粒酵素のmRNAの発現は漸増後、漸減した。しかし、患者では3酵素すべてで発現はコントロールに比し有意に低下しており、分化に伴った発現の漸減は明らかでなかった。ラクトフェリン遺伝子の発現は患者とコントロールで有意差は認めなかった。患者のCD13<sup>+</sup>/CD14<sup>-</sup>/CD16<sup>-</sup>骨髄系前駆細胞においても一次顆粒酵素のmRNAの発現は有意に低下していた。以上より一次顆粒酵素の転写調節の異常が本症での骨髄系細胞の増殖・分化障害に関与している可能性が示唆された。

## 5. Effect of polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase and apolipoprotein E genes on carotid atherosclerosis in hemodialysis patients (eNOS遺伝子多型とapoE遺伝子多型が透析患者の動脈硬化に与える影響)

浅木森幸晃

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (分子内科学)

【目的】透析患者の死因としては動脈硬化進展が深く関連する心血管疾患の頻度が最も高く、動脈硬化進展

には一酸化窒素 (NO) 合成阻害や高脂血症が関与している。そこで eNOS 遺伝子多型性と apoE 遺伝子多型性が透析患者の動脈硬化に与える影響を検討した。

【方法】対象は血液透析患者163名で、頸動脈内膜中膜複合体厚を測定し、動脈硬化進展に影響を与える因子を検討した。eNOS 遺伝子多型では intron4 遺伝子多型、T<sup>-786</sup>→C 遺伝子多型、Glu298Asp 遺伝子多型を、さらに apoE 遺伝子多型を解析した。

【成績】a アレル (intron4 多型) を有すれば動脈硬化のリスクは3.72倍高くなり、C アレル (T<sup>-786</sup>→C 多型) を有すればリスクは3.36倍高くなった。さらに a アレルを有し、かつ、あるいは・4 アレル (apoE 遺伝子多型) を有した場合、リスクは4.00倍高くなり、C アレルを有し、かつ、あるいは・4 アレルを有した場合、リスクは4.04倍高くなった。

【結語】eNOS 遺伝子多型性と apoE 遺伝子多型性は透析患者の動脈硬化進展に関与する。

## 6. Genetic susceptibility for emphysematous changes of the lung in Japanese

(日本人における肺の気腫性変化感受性遺伝子の探索)

Antariksa Budhi

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (分子内科学)

喫煙による肺の気腫性変化における遺伝的背景を明らかにすることを目的とし、重喫煙者235例の白血球 DNA を抽出し、epoxide hydrolase, *CYP1A1*, *CYP2E1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, hemoxygenase-1 に存在する計10カ所の遺伝子多型を解析した。胸部 CT により気腫化群63例と非気腫化群172例の2群に分け、遺伝子型を比較した。

アリル頻度はいずれの多型も気腫性変化と有意な関連性を示さなかったが、51歳以上の集団では、epoxide hydrolase と hemoxygenase-1 の低活性型を組み合わせる有する症例が気腫化群で有意に多かった ( $p=0.03$ )。

これらのことから、肺気腫は多因子疾患であり、個々の遺伝子多型の影響は小さいが、複数の遺伝子の総和としての遺伝的背景が、喫煙と加齢に伴う気腫性変化の発生に重要であると考えられた。

## 7. Yeast glycogen synthase kinase-3 activates Msn2p-dependent transcription of stress responsive genes

(酵母の glycogen synthase kinase-3 は Msn2 依存

性のストレス応答遺伝子の転写を活性化する)

平田 雄三

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

GSK-3 は酵母からヒトに至るまで保存された重要な蛋白質リン酸化酵素であり糖代謝調節、転写制御、核・細胞質間輸送等、種々の細胞機能に関与している。GSK-3 の新たな生理機能を明らかにするため出芽酵母における GSK-3 のホモログをすべて破壊した四重破壊株である  $\Delta gsk-3$  株の性質を抑圧する遺伝子を単離し、このうち Msn2 に注目して GSK-3 とストレス応答に関係する転写因子 Msn2 の相互関係について解析した。Msn2 の細胞内局在に関しては野生型株と  $\cdot gsk-3$  株とでは変化は認められなかったが Msn2 の転写活性化能が  $\cdot gsk-3$  株で低下した。また Msn2 により制御される遺伝子群の mRNA 量も野生型株に比して  $\Delta gsk-3$  株では減少していた。さらに、GSK-3 は Msn2 と STRE との結合を促進させることによりストレス依存性の転写を誘導することが明らかになった。

## 8. Regional differences in the healing potential of the meniscus — an organ culture model to eliminate the influence of microvasculature and the synovium —

(半月組織の部位による修復能の差 — 血行および滑膜の影響を除外可能な器官培養による検討—)

小林 健二

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (整形外科)

半月修復が辺縁部断裂にのみ生じ、自由縁部に生じないことは臨床的、実験的に良く知られており、その修復能の差は血行に由来すると考えられてきた。本研究の目的は、血行および滑膜の影響を除外可能な器官培養を用いて、半月組織の自己修復能およびその部位による差を検討することであった。家兎の半月節自由縁側の無血行野に直径 1.5 mm の全層欠損を作製した。コントロール群の欠損部には自由縁部の組織を再び戻し、実験群には同半月の後節辺縁側から採取した組織を移植した。各半月を 2, 4, 6 週間培養し、レシピエントと移植片との関係を肉眼および組織学的に評価した。その結果、実験群はコントロール群に比べ肉眼的には 6 週において有意に間隙が少なく、組織学的には 4, 6 週において有意に良好な修復反応を示した。半月修復は血行だけでなく半月組織自体の修復能の差が存在し、これが半月修復の部位特異性に影響を与えている可能性が示唆された。