

割を検討した。*Agtr2^{-/-}*では野生型(*Agtr2^{+/+}*)と比較して、MI後2週間の心拡大は高度で、死亡率が有意に高かった。心重量および肺重量は*Agtr2^{-/-}*で大きかった。病理組織学的に検討した心筋細胞断面積には差はなく、間質の浮腫または心筋細胞長軸方向への肥大が考えられた。間質線維化には差を認めなかった。不整脈、心破裂の頻度および心臓におけるAT1Rの発現量にも差はなかった。以上の結果より、AT2RはMI後急性期の心不全に対して保護的に働く事が明らかになった。

10. Leptin causes nitric oxide independent coronary artery vasodilation in humans

(レプチンは一酸化窒素非依存性にヒト冠動脈を拡張する)

松田 圭司

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)

レプチンは脂肪細胞より産生され、食欲の抑制、エネルギー消費の増大を引き起こす。また、急性期に交感神経活性が亢進するにもかかわらず血圧は上昇しないことが報告され、レプチンによる血管拡張作用の存在が示唆された。本研究では、レプチンのヒト冠動脈への急性効果と、NOの関与の有無を検討した。冠動脈造影検査にて有意狭窄を認めなかった男性11例(平均年齢60才)を対象とし、冠動脈内にレプチンを三段階の濃度で投与した。5分後にL-NMMA 200 μmol を投与、その後、同量のレプチンを投与した。冠血流速度より冠血流量を算出し、冠動脈径および冠血流量の変化をL-NMMA投与前後で比較した。レプチン投与により冠動脈径および冠血流量は有意に増加した。L-NMMA投与前後でレプチンの冠動脈拡張および冠血流量増加作用は変化を認めなかった。レプチンはヒト冠動脈を拡張させ、その反応はNO非依存性であると考えられた。

11. Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis

(関節リウマチ患者における少量メトトレキサート療法感受性とTYMSおよびMTHFR遺伝子多型)

熊谷 和彦

展開医科学専攻病態制御医科学講座(分子内科学)

関節リウマチにおける少量メトトレキサート

(MTX)療法の感受性と遺伝子多型との関連性を検討し、至適投与量を決定するオーダーメイド治療の可能性を明らかにすることを目的とした。

関節リウマチ患者167例の白血球DNAを用いて、TYMSのプロモーター領域多型と3'非翻訳領域多型およびMTHFRのC677TとA1298C多型の計4カ所の遺伝子型及びその頻度を解析し、MTXの副作用発現、有効用量およびCRP改善率と各遺伝子型との関連を検討した。副作用発現と各遺伝子多型は有意な関連性を示さなかったが、TYMS高活性型を示す症例は、有意に高用量のMTXを必要とし、より高いCRP改善率を示した。また、TYMSの多型頻度は、いずれも人種差が認められた。

以上より、TYMS多型診断はMTX至適投与量を決定する手段となる可能性があり、日本人独自のMTXの使用基準を設定する必要性が示唆された。

12. Changes in serum macrophage-related factors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy caused by intravenous immunoglobulin therapy

(免疫グロブリン静注療法による慢性炎症性脱髄性多発神経炎患者における血清マクロファージ関連因子の変動)

越智 一秀

創生医科学専攻病態探究医科学講座(脳神経内科学)

慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)患者に対するIVIgのマクロファージ($M\phi$)への影響を明らかにするため、 $M\phi$ 関連因子としてMacrophage-colony stimulating factor(M-CSF)とMonocyte chemotactic protein-1(MCP-1)を血清中にて経時的に測定した。対象はCIDP 19例。19人中10人(52.6%)の患者で、IVIgに対する反応性を認めた(responder)。M-CSFとMCP-1ともに治療前の血清中濃度は対照と差はなかったが、1日目投与直後で有意に高値を示し($p < 0.05$)、2日目には治療前値に戻った。1日目投与直後の値はresponderが有意に高値であり、経口免疫抑制薬の併用の有無による差はなかった。IVIgの作用機序に、M-CSFやMCP-1などの $M\phi$ 関連因子を介した免疫調節が関与していることを示唆すると思われた。

13. 多発性脳梗塞における聴覚性事象関連電位の検討

趙 金花

創生医科学専攻病態探究医科学講座(脳神経内科学)

【目的】痴呆を認めない多発性脳梗塞患者において、聴覚性事象関連電位 (ERP) の habituation を検討した。

【対象と方法】対象は多発性脳梗塞群12名と健常対照群10名。聴覚オドボール課題の低頻度刺激により誘発された ERP を90回連続記録し、9 block (1 block = 10回加算) に分割した。N100, P300 成分を 3-way ANOVA (群×電極×block) および correlation analysis (block 番号との相関：経時変化) により分析した。

【結果】多発性脳梗塞群では、N100, P300 潜時が延長し、P300 振幅が低下していた ($p < 0.05$)。経時変化に関しては、多発性脳梗塞群でのみ、N100 振幅が次第に低下、P300 潜時が次第に延長していた。

【考察】痴呆を認めない多発性脳梗塞患者でも、ERP の異常が検出され、特に habituation を検討することにより、潜在的な注意、認知、情報処理機能障害を検出することが可能であった。

14. 覚せい剤乱用者における唾液中と全血中の覚せい剤濃度の相関

岡島 和夫

展開医科学専攻病態情報医科学講座 (法医学)

現在日本は第三次覚せい剤乱用期にある。乱用者の唾液から覚せい剤の有無や血液中濃度が分かれば、侵襲なく不正予防でき、治療や犯罪捜査に意義がある。本研究の目的は、乱用者の唾液中と全血中の濃度相関の解明である。

被験者は51名の乱用者で、採取した唾液は86検体、全血は109検体であった。採取期間は最終摂取日を0日とし、1～11日間であった。唾液 pH は、重要性判明後精密試験紙で測定した。分析は気化平衡-固相マイクロ抽出法とガスクロマトグラフィー質量分析法を用いた。検出限界は、唾液中 10 ng/g, 全血中 0.5 ng/g であった。

唾液中/全血中濃度比(S/B)と唾液 pH には、 $\log[S/B]$ と pH の間に強い相関があり、全血中濃度を推定できた。唾液と血液が同時に採取できた71組検体中70組で、唾液中濃度が全血中濃度より高く、唾液の方が分析試料として優れていた。

15. Inhibition by long-term fermented miso of induction of pulmonary adenocarcinoma by diisopropanolnitrosamine in Wistar rats

(完熟味噌による Wistar ラットのジイソプロパノール

ルニトロソアミン誘発肺腺癌抑制作用)

白木 克尚

創生医科学専攻病態探究医科学講座 原医研(細胞再生学)

現在までに味噌はさまざまな癌予防に効果があることが報告されている。疫学的報告では、肺癌が増加しており、大豆食品が抑制することが知られているが、一方では味噌により増加するという報告もある。しかし、この件に関する実験的報告は少ない。そこで、熟成度の異なる味噌が diisopropanolnitrosamine (BHP) 誘発ラット肺腫瘍の発生を抑制するか検討した。Wistar ラットに BHP を 2000 ppm の濃度で10週間飲水投与し、味噌は発酵初期味噌あるいは完熟味噌を10%の割合で混餌し、BHP 投与後より12週間投与した。肺の肉眼的観察において、完熟味噌投与により BHP 誘発肺腫瘍の数の有意な減少が見られた。組織学的には、扁平上皮癌の発生率は増加の傾向を示したものの、PCNA 強陽性腫瘍の数および腺癌の数は有意に減少した。以上の結果から味噌は肺扁平上皮癌には影響がないが、肺腺癌の発生は抑制すること、更にその効果は完熟味噌でより強いことが判明した。

16. Antisense Bcl-2 and HER-2 oligonucleotide treatment of breast cancer cells enhances their sensitivity to anticancer drugs

(乳癌細胞株における antisense Bcl-2, HER-2 oligonucleotide 投与による抗癌剤感受性増強に関する検討)

田邊 和照

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 原医研(腫瘍外科)

癌に対する分子標的治療の進歩は著しく、アンチセンス療法もその一つだが、乳癌をはじめ固形癌での有効性は明らかでない。本研究では乳癌における予後や抗癌剤感受性に関与するとされる Bcl-2 と HER-2 に着目し両者を標的としたアンチセンス療法による抗癌剤感受性の修飾とその機序につき検討した。乳癌細胞株2株を用い、オリゴヌクレオチドの導入はリポソーム法にて行った。抗癌剤感受性は MTT assay にて IC₅₀ 値を求めた。アンチセンス Bcl-2, HER-2 は各々の蛋白発現を濃度依存的に抑制すると共に抗癌剤感受性が増強された。特にアンチセンス HER-2 による感受性増強には Bcl-2, pAkt の低下を介した抗アポトーシスシグナルの抑制と Bax によるアポトーシス誘導シグナルの増強が関与する事を示唆した。両者を標的としたアンチセンス療法は乳癌における抗癌剤感受性