

【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 IC<sub>50</sub> 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

増強の有用な戦略の一つとなる可能性が示唆された。

17. Relative biological effectiveness of fission neutrons for producing micronuclei in the root-tip cells of onion seedlings after irradiation as dry seeds

(タマネギの乾燥種子への放射線照射後発芽種子における小核体形成に及ぼす核分裂中性子の相対的生物学的効果について)

張 文藝

展開医科学専攻病態情報医科学講座 原医研(国際放射線情報センター)

本研究では、OK黄系統のタマネギ種子を用いて、広島大学原爆放射線医科学研究所にある核分裂中性子発生装置カリフォルニウム-252からの中性子とガンマ線の混合放射線を用いて、タマネギの乾燥種子に照射し、同じ試料のコバルト-60ガンマ線の感度と比べて、このカリフォルニウム-252核分裂中性子の相対的生物学的効果(RBE)を決めた。

このカリフォルニウム-252中性子線源から中性子線を放出しながら、ガンマ線も伴って放出する。この混合照射する場合には、すべて組織吸収線量の中で、ガンマ線からの貢献が35.7%である。

乾燥したタマネギ種子は、混合照射とコバルト-60ガンマ線照射した後、発芽種子根の先端部では、正常サイズの核に付随した過剰核を小核として検出することができる。小核出現頻度はタマネギ種子の吸収線量との依存性が、近似的に線形フィットになったので、

放射線により発生する小核のRBEは、この傾きをコバルト-60ガンマ線に対するものとの比をとることで求められる。

このようにして、コバルト-60ガンマ線に対する、カリフォルニウム-252核分裂中性子の相対的生物学的効果(RBE)を計算した。カリフォルニウム-252の中性子とガンマ線の混在場で照射する場合には、 $RBE=90.5 \pm 3.6 (\pm 1\sigma)$ になり、計算によりカリフォルニウム-252中性子だけのRBEを求めると $150 \pm 6 (\pm 1\sigma)$ となる。この結果から、タマネギ乾燥種子の中性子感受性とガンマ線感受性の比が150という高値が求められた。これは、ガンマ線の帰与を無視でき、混合放射線の中性子成分だけの線量が推定できることを示し、良い中性子線量計であるといえる。

一方、タマネギの乾燥種子と発芽種子それぞれにカリフォルニウム-252線源からの中性子を照射し、小核の発生率の比を取ると約0.032になる。同様にコバルト-60ガンマ線照射に対しては、約0.0038になり、顕著な違いが観察された。乾燥種子で小核発生率が低い理由には、二つの可能性が考えられる。一つ目は、乾燥種子では水分含量が低いので、細胞内ラジカルの生成率が低く、二つ目は、乾燥種子では、DNA損傷に対する修復機構活性が低く、損傷を受けた細胞が、アポトーシス等により死んだ可能性があることである。

以上の結果から、タマネギの乾燥種子は混合放射線場の中性子の生物線量計として有効であることを見出した。