

その内の26症例 (96.3%) がコドン37のセリンがアラニンに変異 (S37A) するものであった。APC 遺伝子の異常は1症例 (1.3%) にもみ認められた。臨床病理学的因子と比較検討したが  $\beta$ -catenin 遺伝子異常との間に相関を認めなかった。0.1cm の小さな腫瘍で  $\beta$ -catenin 遺伝子の異常を認めることから消化管カルチノイドの発生初期から Wnt シグナル伝達経路の異常が関与する可能性が示唆された。

#### 7. Identification of rare polymerase variants of hepatitis B virus using two-stage PCR with peptide nucleic acid clamping

(ペプチド核酸を用いた2段階ポリメラーゼ連鎖反応法によるB型肝炎ウイルスの稀なポリメラーゼ変異株の同定)

大石和佳

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)

Lamivudine は、B型肝炎ウイルス (HBV) に対して強力な抗ウイルス効果を有するが、長期投与により薬剤耐性の YMDD mutant が出現し、breakthrough が起きることが問題である。近年、lamivudine 非投与例においても YMDD mutant を有する症例の報告があることから、lamivudine 非投与例において、YMDD mutant が存在するか否かについて検討した。peptide nucleic acid (PNA) を用いることで、YMDD mutant の検出感度を従来法の10<sup>4</sup>倍に上昇させることを可能にした。lamivudine 投与前1例でのみ YMDD mutant 陽性例が存在したが、検出率は1/62例 (1.6%) と低率であった。YMDD mutant が検出された1例の検討で、YIDD, YRDD など種々の YMDD mutant を確認した。特に、YIDD は通常の配列と異なり、S領域に stop codon を有していた。他4例についても同様の検討を行ったが、YIDD をはじめとする種々の YMDD mutant を確認した。PNA を用いた YMDD mutant の検討は、HBV の薬剤耐性獲得のメカニズムや quasi-species を理解する上で、有用であると思われる。

#### 8. Construction of ectopic xenogeneic bone marrow structure associated with persistent multi-lineage mixed chimerism by engraftment of rat bone marrow plugs into mouse kidney capsules.

(腎皮膜下骨髄間質環境の構築による恒久的多系統異種骨髄キメリズム導入の試み)

原 秀 孝

創生医科学専攻先進医療開発科学講座(外科学)

放射線照射骨髄移植によるミックスドキメリズムの導入は、古典的な方法ではあるが移植抗原に対して寛容を誘導する最も確実な方法で、同種移植のみならず異種移植においてもTおよびB細胞免疫寛容の誘導が可能となる。しかしながら異種骨髄移植では恒久的キメリズムを維持することは困難である。その一因に宿主骨髄間質細胞の異種造血幹細胞に対する増殖分化支持能が宿主の造血幹細胞に対するそれに比べ低い可能性が挙げられる。そこで我々は mouse (CB-17 scid) の腎皮膜下に rat (F344 *rmu/rmu*) の間質細胞を含む骨髄組織片を移植した。移植10週後に腎皮膜下の骨髄間質組織の構築が組織学的に確認され、70%程度の異種キメリズムが維持されていた。この結果は、腎皮膜下骨髄間質環境の構築により恒久的異種造血キメリズムが導入され免疫寛容が誘導される可能性を示唆する。

#### 9. ST-Segment Elevation and Ventricular Fibrillation without Coronary Spasm by Intracoronary Injection of Acetylcholine and/or Ergonovine Maleate in Patients with Brugada syndrome

(ブルガダ症候群患者におけるアセチルコリンまたはエルゴメトリンの冠動脈注入時の冠攣縮なしでのST上昇および心室細動の誘発)

野 田 崇

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】ブルガダ症候群 (B群) では V1-V3 誘導心電図 (ECG) の ST 上昇と心室細動 (VF) を認め、エルゴメトリン (EM) またはアセチルコリン (ACH) の冠動脈注入は、虚血あるいは副交感神経の直接刺激にて、B群の ST 上昇を増強させることが予想される。

【方法】B群27例と対照群30例を対象とし、右冠動脈への EM または ACH 注入時の冠攣縮の頻度および ECG 変化と VF 誘発頻度を観察した。

【結果】B群では、冠攣縮は3例 (11%) に誘発された。EM により22投与中5投与 (23%)、ACH により11投与中6投与 (55%) で ST 上昇が増強し、それぞれ1投与 (5%)、2例 (18%) で VF が誘発されたのに対して、対照群では ST 増高、VF とも1例も認めなかった。