

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 β -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 β -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10⁴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。

【結語】 B群では V1-V3 誘導 ECG に反映される右室流出路領域が、虚血または副交感神経刺激に対して鋭敏である可能性が示唆された。

10. Facilitation of tacrolimus-induced heart-allograft acceptability by pretransplant host treatment with granulocyte colony-stimulating factor: interleukin-12-restricted suppression of intragraft monokine mRNA expression

(顆粒球コロニー刺激因子前投与法によるタクロリムスの心アログラフト生着効果の相乗的促進：インターロイキン12特異的なグラフト内モノカイン mRNA 発現の抑制)

北山輝彦

創生医科学専攻先進医療開発科学講座(外科学)

ラット同種異所性心移植モデルにおいてタクロリムス継続投与に移植前 rhG-CSF 投与を併用することで相乗的免疫抑制効果が得られるか評価し、移植後グラフト内の免疫関連サイトカインパターンとの関係について検討した。術前レシピエントに rhG-CSF を5日間投与し、術直前またこれを含む術後4日間にわたってレシピエントにタクロリムスを投与し生存率を検討した。別の実験で手術後にグラフトを摘出し、サイトカインの mRNA 発現量を定量した。単独療法ではグラフト生着延長効果が得られなかったが併用療法により有意に延長した。術後早期と後期におけるグラフト内サイトカインパターンは明らかな相違がみられた。rhG-CSF は代表的免疫抑制剤の calcineurin inhibitor と標的細胞や作用機序の点で異なることが分かり、両者の併用で相乗的な1型免疫応答抑制効果が得られることを示した。

11. Brain activation during manipulation of the myoelectric prosthetic hand: a functional magnetic resonance imaging study.

(筋電義手操作時の脳活動：機能的核磁気共鳴画像による研究)

丸石正治

創生医科学専攻先進医療開発科学講座(脳神経外科学)

今回我々は、筋電義手操作時の脳活動を明らかにすることを目的として研究した。対象は、右利き健常人14名。方法は、MRI 環境下で動作可能な仮想筋電義

手システムを開発し、これを操作時の fMRI 画像を SPM 99にて解析した。実験デザインは、3つの課題を実施し、CEG は、閉眼して右手を開閉する課題。OEG は、右手を開閉し開眼してその視覚フィードバックを得る課題。VRG は、スクリーン上の仮想筋電義手を開閉し開眼して視覚フィードバックを得る課題とした。結果、OEG では右 posterior parietal cortex に、VRG では右 ventral premotor cortex および右 posterior parietal cortex に賦活が認められた。さらに OEG では、CEG に比して posterior parietal cortex の賦活中心が有意に外側へシフトしていた。

以上より、筋電義手操作では右 ventral premotor cortex が重要な働きをすること、右 posterior parietal cortex は筋電義手を手の延長として認識することが示された。筋電義手は、脳内において手の高性能な代用品として認識され、ミラーシステムを介して操作されていると考えられる。

12. Vascular endothelial growth factor-C expression predicts lymph node metastasis of human gastric carcinomas invading the submucosa

(ヒト粘膜下層浸潤胃癌におけるリンパ節転移予測因子としての VEGF-C 発現の意義)

網岡 徹

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】 ヒト胃癌培養細胞6株および生検組織新鮮凍結材料12例と胃 sm 癌手術症例139例を用いて VEGF-C の発現を mRNA レベルおよび蛋白レベルで検討した。腫瘍内の血管数は CD34 免疫染色で評価した。

【結果および考察】 胃癌細胞株6株中2株は VEGF-C mRNA を発現していた。胃生検材料では12例中3例(25%)で腫瘍組織でのみ VEGF-C mRNA の過剰発現を認めた。臨床材料の検討では、VEGF-C の発現は癌の細胞質で認められた。その発現率は32%で、発現性は sm 浸潤度、リンパ節転移、リンパ管侵襲と有意に相関していた。また、VEGF-C 発現例は、腫瘍内微小血管数と強く相関していた。以上より、VEGF-C は、胃癌の進展過程における比較的早期の段階で発現し、リンパ管新生およびリンパ節転移において重要な役割を果たしていることが示唆された。

13. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes