

素異常だけではなく、門脈—大循環シャント、肝機能障害をきたすシトリン欠損症など様々な基礎疾患が含まれることがわかってきた。しかし、過去においてプロスペクティブにガラクトース高値例を検索し、全体像を明らかにした研究はない。今回、2000年1月から2002年3月までの広島県におけるガラクトース高値例100例を対象とし、それぞれの鑑別疾患の頻度を明らかにし、鑑別方法を確立した。100例のガラクトース血症を一ヶ月以上高値をとる持続性（6例）と一ヶ月以内に自然軽快する一過性（94例）とに分類し、それぞれの鑑別を行った。全例に対して、ガラクトース代謝酵素活性測定、初診時腹部超音波検査、血中総

胆汁酸、血中 AFP 値の測定を行った。その結果持続性では6例のうち門脈—大静脈シャントが3例（肝血管腫2例、門脈低形成+静脈管開存1例）と半数を占めた。また、一過性でも94例中19例で静脈管閉鎖遅延が存在し、単独の原因としては最多であった。これらのシャント例では超音波検査で初診時に診断可能であった。以上の結果から新生児マス・スクリーニング検査によるガラクトース血症の原因は門脈—大循環シャントが最多であることがわかった。また酵素診断、腹部超音波検査、血中総胆汁酸、血中 AFP 値測定を行うことで正確な診断が可能であった。

第480回

広島大学医学集談会

(平成16年2月23日)

—学位論文抄録—

1. Bone formation using novel interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic hybridized with cultured marrow stromal stem cells derived from Green rat
(グリーンラット由来の培養骨髄間葉系幹細胞を複合した新規の連通性多孔体ハイドロキシアパタイトの骨形成)

伊東 祥介
展開医科学専攻病態制御医科学講座 (整形外科学)

我々は、連通気孔構造を持ち、優れた骨伝導性を有する新規のハイドロキシアパタイト (以下 HA) を scaffold とし、骨髄幹細胞を複合し、HA に生体活性を与えることで、より早期に骨欠損部修復が可能であると考えている。本研究の目的は、骨髄幹細胞・HA 複合体の骨形成能を検討することと、移植した骨髄幹細胞の運命を観察することである。本研究で使用した骨髄幹細胞は、蛍光蛋白遺伝子導入ラットであるグリーンラット由来の細胞を使用し、これを SD ラットに移植することで、骨髄幹細胞の変化を観察した。骨髄幹細胞複合群は、HA 単独群に比べ早期の良好な骨形成を認めた。また移植骨髄幹細胞は、術後8週におい

ても骨芽細胞様に変化し新生骨上に存在しているのが観察され、骨形成に関与していた。骨髄幹細胞・HA 複合体は優れた骨形成能を示した。

2. ラット脊髄後角におけるヒスタミンの作用について—脊髄 IR-DIC スライスパッチクランプ法を用いて—

大石 芳彰
創生医科学専攻病態探求医科学講座 (神経生理学)

ヒスタミンは脊髄後角第2層 (膠様質) においてシナプス前末端の H1 受容体に作用し、PKC 系を介して神経伝達物質の放出を促進し、シナプス伝達に影響を及ぼすと考えられている。そこで、ラット脊髄横断スライス標本を作製し、赤外線微分干渉型顕微鏡 (IR-DIC) システムを併用したパッチクランプ法を用いて膠様質ニューロンにおけるヒスタミンの作用を検討した。自発性興奮性シナプス後電流、後根神経入力部電気刺激による誘発興奮性シナプス後電流、ならびに自発性抑制性シナプス後電流を観察したが、ヒスタミンの投与前後で頻度や振幅の明らかな変化はみられなかった。PKC 系の活性化を引き起こす PDBu の投与も行ったが明らかな変化はみられなかった。今回の電気生理学的な検討からは、ヒスタミンが膠様質における

シナプス活動に対して顕著な作用を有する可能性は低いと考えられた。

3. ラット海馬でのノルアドレナリン刺激性細胞内カルシウム動員と母子分離の影響

草 加 耕 司

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (精神神経医科学)

ラット海馬において母子分離 (NI) のノルアドレナリン (NA) 刺激性細胞内カルシウム ($[Ca^{2+}]_i$) 動員への影響や α_1 -アドレナリン (AR) 受容体発現への影響, 更に NI による $[Ca^{2+}]_i$ 動員変化への良好な飼育環境 (EE) の影響を検討した。ラットは NI または NI+EE 群に分けた。Fura-2/AM を用いた $[Ca^{2+}]_i$ 測定で, 歯状回顆粒細胞層と CA3 錐体細胞層において NA 刺激性 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は NI により有意に減少した。免疫組織染色法では同部位において α_1 -AR 受容体の 3 つのサブタイプの発現は変化しなかった。EE により, NI による NA 刺激性 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇の減弱は CA3 錐体細胞層でのみ回復した。本研究の結果は生後の生育環境が NA 刺激性 $[Ca^{2+}]_i$ 動員を変化させ, 海馬機能が修飾される可能性を示唆している。

4. XRCC3 deficiency results in a defect in recombination and increased endoreduplication in human cells.

(ヒト細胞において XRCC3 の欠損は, 相同組換えの異常と染色体の倍加の増加をもたらす)

芳 原 敬 士

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

DNA 二重鎖切断に対する相同組換え修復において中心的な役割を果たすのは Rad51 である。その Rad51 と協調して相同組換え修復を制御している Rad51 paralog の 1 つである XRCC3 の機能を明らかにするために, 遺伝子ターゲティングによりヒト大腸癌細胞 (HCT116) から XRCC3 遺伝子欠損株を作製した。作製した XRCC3 欠損細胞に, 野生型 XRCC3 cDNA, および乳癌や膀胱癌などの発症リスクに関与することが報告されている遺伝子多型 (T241M) を有する変異型 XRCC3 cDNA を発現することによって相補性実験を行った。

得られた実験の結果から XRCC3 は Rad51 依存性の相同組換え修復の重要な役割を果たすとともに, RPA の機能を制御することによって複製の開始点をも調節

していることが明らかになった。更に発癌のリスクに関与する遺伝子多型は, 修復能は正常であるが複製調節能には異常をきたしていることも明らかになった。これらは, 相同組換え修復は DNA 複製機構と密接に関連し, その異常は発癌のリスクに関与する可能性を示唆するものである。

5. Expression and localization of MUC1, MUC2, MUC5AC and small intestinal mucin antigen in pancreatic tumors

(膵腫瘍における MUC1, MUC2, MUC5AC および小腸ムチン抗原の発現と局在)

山 崎 浩 之

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

ムチンの発現の変化は癌遺伝子や癌抑制遺伝子の変化と同様に膵癌の癌化や進展に関して重要な役割を担っている。そこで我々は膵腫瘍における MUC1, MUC2, MUC5AC, 小腸ムチン抗原 (SIMA) の発現や局在を免疫組織学的に検討した。

MUC1 はほとんど全例に発現し, MUC2 はほとんど発現しなかった。MUC5AC は正常膵管以外の領域で高頻度に発現した。SIMA は癌領域で他の領域に比べて有意に高頻度に発現した。さらに癌細胞周囲の間質での MUC1, MUC5AC, SIMA の発現率はそれぞれ 37.0%, 60.9%, 26.1% で, 他の領域ではほとんど見られなかった。MUC1 か SIMA のいずれかが間質に発現した症例は他の症例よりも有意に予後不良であった ($p=0.04$)。

つまり膵癌でのムチンの発現パターンやムチンの局在, 特に MUC1 や SIMA の癌細胞周囲の間質での発現は, 予後因子となり得る可能性がある。

6. Host-oriented peptide evaluation using whole blood assay for generating-specific cytotoxic T lymphocytes

(抗原特異的 CTL 誘導における全血アッセイを用いた抗原ペプチド個別評価)

川 淵 義 治

原医研・ゲノム疾患治療研究部門 (腫瘍外科)

癌抗原遺伝子が同定され, 抗原提示・認識機構の詳細が分子レベルで解明されるに及び, 抗原提示細胞と抗原ペプチドを用いて癌抗原特異的リンパ球を活性化