

ァミドは代謝物のアクロレインによる出血性膀胱炎が問題となる。ヘッドスペース固有マイクロ抽出法を用いたガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリーによるアクロレイン測定法を確立したが、短時間にかつ簡便に行うことができ、感度も良好であった。同法を用いたメスナについての検討では、メスナはアクロレインを用量依存性に不活化することが証明され、アルカリ性でより大きなアクロレイン不活化作用を示した。アルキル化剤投与患者における尿中アクロレイン濃度のモニタリングの検討では、尿中アクロレイン濃度は投与開始後数時間（平均 5.0 ± 2.7 時間）で最高値を示した。尿量が低下すると高値を示す傾向があり、輸液量増量や利尿剤投与で対処した。尿量の維持が重要であると考えられた。アクロレイン測定は出血性膀胱炎の発症予防とその効果的管理において有用であると考えられた。

4. The effect of antibiotics and bismuth on fecal hydrogen sulfide and sulfate-reducing bacteria in the rat

(ラットにおける抗菌薬と bismuth の便中硫化水素および硫化水素産生菌への影響)

大毛 宏 喜

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (外科学)

【目的】大腸の腸内細菌が産生する硫化水素 (H_2S) は毒性が高く、潰瘍性大腸炎のような大腸の炎症性疾患の病因への関与が示唆されてきた。抗菌薬が H_2S 産生や、硫化水素産生菌の菌数にどのような影響を及ぼすかを検討した。

【方法】抗菌薬は metronidazole, ciprofloxacin, ならびに潰瘍性大腸炎で用いられる抗炎症剤の sulfasalazine を選択し、対照群を加えた計 4 群で、各群 6 匹のラットを使用した。 H_2S の産生量、便中の sulfide 濃度、便中の硫化水素産生菌の菌数の変化を見た。

【結果】いずれの薬剤も投与前後で硫化水素産生菌の菌数、 H_2S 産生とも変化を認めなかった。しかし、抗菌薬と bismuth を併用して投与したところ H_2S 産生の有意な低下を認めた。また硫化水素産生菌は ciprofloxacin と bismuth の併用群で有意に減少した。

【総括】抗菌薬と bismuth の併用投与は、硫化水素産生菌が病因とされる大腸の炎症性疾患に有効である可能性を示唆するものである。

5. Restoration of insulin-like growth factor binding

protein-related protein 1 has a tumor-suppressive activity through induction of apoptosis in human prostate cancer

(IGFBP-rP1 の発現回復は、ヒト前立腺癌にアポトーシスを誘導し、腫瘍抑制作用をもたらす)

牟田口 和 昭

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (腎泌尿器科学)

【目的】前立腺癌における IGFBP-rP1 の腫瘍抑制活性の機序を明らかにする。

【対象と方法】1) ヒト前立腺組織における IGFBP-rP1 mRNA 局在は ISH 法, 2) ヒト前立腺癌細胞株における 5-aza-dC 投与前後の IGFBP-rP1 mRNA 発現, 3) PC-3 に IGFBP-rP1 遺伝子を移入, 樹立した PC-3-rP1 の特性を MTT, Soft agar, および apoptosis assay 法で対照株と比較。

【結果】IGFBP-rP1 mRNA 発現は、正常前立腺上皮と間質細胞に局在したが、前立腺癌細胞には局在せず。5-aza-dC 投与前立腺癌細胞には IGFBP-rP1 発現が回復した。樹立した PC-3-rP1 の増殖速度は対照株より抑制され、足場非依存性増殖能も低く、アポトーシス細胞数は有意に増加した。

【結論】癌細胞ではメチル化によって IGFBP-rP1 発現が抑制され、その回復によってアポトーシスが誘導されて腫瘍増殖抑制活性を示す。

6. The Polycomb group gene *mel-18* modulates the self-renewal activity and cell-cycle status of hematopoietic stem cells

(ポリコーム遺伝子群 *mel-18* による、造血幹細胞の自己複製および細胞周期の調節)

梶 梅 輝 之

創生医科学専攻探索医科学講座 (免疫学)

【背景・目的】近年、ポリコーム遺伝子群の一つである *rae28* や *bmi-1* が造血幹細胞の自己複製能に関わっていることが報告されている。今回我々は、哺乳類ポリコーム遺伝子群 *mel-18* が造血幹細胞自己複製の制御に関与するかを検討した。

【方法】*mel-18* 発現量の異なるマウスを用い、骨髓細胞で CRU を算定し、*in vivo* での検討をした。一方でメチルセルロース法により *in vitro* でも検討した。また、骨髓中 lineage- c-Kit+ Scd3+ flk2- 細胞を純化し、*Hox* 遺伝子群の発現を解析した。さらに正常

C57BL/6 マウスの骨髄細胞を *ex vivo* で antisense-oligo を導入した時の自己複製能を評価した。

【結果・考察】造血幹細胞の *mel-18* 発現の低下により, *Hoxb4* 発現が増加することで造血幹細胞の自己複製が亢進することが判明した。

7. Circulating Natural Killer T Cells in Patients with Asthma

(気管支喘息患者における末梢血 Natural Killer T 細胞)

池上靖彦

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (分子内科学)

気管支喘息への NKT 細胞のかかわりを検討する目的で, 患者末梢血中の NKT 細胞数, 刺激に対する反応性を測定し臨床背景との関連を検討した。気管支喘息患者32名, 健常者29名から末梢血を採取, CD3 陽性細胞中 $V\alpha 24+V\beta 11+$ NKT 細胞比率, 末梢血中の絶対値を測定。また, 末梢血単核球を, $1\times 10^6/\text{ml}$ に調整し α -GalCer (100 ng/ml) と IL-2 (50 IU/ml) で刺激し, 8日目の NKT 細胞比率を測定した。患者背景として, 年齢, 罹病期間, 好酸球数, 総 IgE 値, FEV1.0/FVC を用いた。NKT 細胞数は, 気管支喘息患者において, 有意に低下していた。患者背景はいずれも NKT 細胞数と相関が認められなかった。また, NKT 細胞の増殖反応は気管支喘息患者と健常者間で有意差を認めなかった。NKT 細胞数は気管支喘息患者において, すでに低下していたが, この低下は内因性によるものではないと考えられた。