

Stage IV 胃癌 30 症例の治療前腫瘍生検組織 41 検体を用い、5-FU 化学療法の臨床効果モデルを作成した。予測指標として選定された遺伝子数は12であり、その発現量の代入により効果を予測する計算式、すなわち設定された予測モデルは *in vitro*、臨床ともに高い予測性を示すことが示唆された。

4. Expression of hypoxia inducible factor (HIF)-1 α and mutation of the *von Hippel-Lindau* (VHL) gene in human colorectal carcinoma

(ヒト大腸癌における HIF-1 α の発現と VHL 癌抑制遺伝子変異)

1) Expression of hypoxia-inducible factor-1 α is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma

(ヒト大腸癌における hypoxia-inducible factor-1 α の発現と腫瘍血管新生との関連)

2) Mutation of the *von Hippel-Lindau* (VHL) gene in human colorectal carcinoma: Association with cytoplasmic accumulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α

(ヒト大腸癌における *von Hippel-Lindau* (VHL) 癌抑制遺伝子の変異と hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α の蛋白発現との関連)

桑井 寿雄

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)

【目的】大腸癌における HIF-1 α の発現及び VHL 癌抑制遺伝子の変異について検討を行った。

【材料と方法】大腸癌 139 例を対象とし、HIF-1 α 、VEGF の発現を RT-PCR、Western blot 法、免疫染色にて評価し、臨床病理学的特徴を検討した。パラフィン切片より DNA を抽出し VHL 遺伝子変異を検討した。

【結果】大腸癌細胞株では 4 株中 3 株、大腸癌症例では 10 例中 8 例において HIF-1 α 蛋白及び VEGF mRNA の過剰発現が観察された。免疫組織学的検討では HIF-1 α 陽性群は陰性群に比し VEGF 陽性率、微小血管密度、脈管侵襲、肝転移率が有意に高く予後不良であった。VHL 遺伝子変異は 10 例に認められたが、変異群では HIF-1 α の癌細胞質における発現率が有意に高値であった。

【結論】HIF-1 α は大腸癌の血管新生に関与し、HIF-1 α の発現は一部、VHL 遺伝子により調節されていることが示唆された。

5. Expression of lymphangiogenic factors, VEGF-C and VEGF-D, in human colon carcinoma (ヒト大腸癌におけるリンパ管新生因子 VEGF-C, VEGF-D の発現)

1) Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma.

(大腸癌の腫瘍先進部における VEGF-C, VEGF-D の発現とリンパ節転移、予後との関連)

2) Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D expression by the organ microenvironment in human colon carcinoma.

(大腸癌における VEGF-C, VEGF-D の発現調節)

小野川靖二

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)

【目的】リンパ管新生因子 VEGF-C および VEGF-D の大腸癌における臨床的意義および発現調節機構を明らかにする。

【対象と方法】1) 進行大腸癌139例に対し、VEGF-C/D の発現を免疫組織学的に解析し、臨床病理学的事項との関連を検討した。2) 大腸癌細胞株をヌードマウスの皮下 (異所性) と盲腸 (同所性) に移植し、臓器微小環境の VEGF-C/D 発現への影響を免疫染色および PCR 法にて検討した。

【結果】1) VEGF-C/D とも腫瘍先進部において発現が高く、その発現レベルは腫瘍の深達度、リンパ節転移のみならず肝転移とも相関していた。2) 動物実験では大腸癌細胞を同所移植した場合のみ肝転移巣を形成した。同所移植腫瘍は異所性腫瘍に比し、VEGF-C/D 発現レベルが高かった。

【結語】大腸癌において VEGF-C, VEGF-D ともに独立した予後因子と考えられた。また、腫瘍の VEGF-C/D の発現は臓器微小環境により影響を受けることが示唆された。

6. Electrophysiological characterization of the tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel, Na_v1.9, in mouse dorsal root ganglion neurons

(マウス後根神経節ニューロンにおける Na_v1.9 電流の電気生理学的解析)

丸山 泰司

創生医科学専攻病態探究医科学講座 (神経生理学)

小型後根神経節ニューロンに特異的に発現する Na_v1.8 は, tetrodotoxin (TTX) 非感受性で侵害受容に重要な役割を担っている。Na_v1.8 に加えて, 新たな TTX 非感受性 Na チャネルである可能性が示唆される Na_v1.9 遺伝子が同定されているが, この Na_v1.9 の生理学的性質はよく分かっていない。私達は Na_v1.8 ノックアウトマウスを用いて Na_v1.9 の機能的役割を検討した。通常のパッチクランプ法により長時

間の電流記録を行うと, Na_v1.9 電流量はまずゆっくりと数十倍に増加し, ついで徐々に初期の大きさに戻っていく。この特徴的な現象はナスタチン法では観察されず, 両手法の違いから, 細胞内環境の変化が Na_v1.9 電流量の著しい変化を引き起こしている可能性が考えられ, このことは Na_v1.9 の活性化に何らかの細胞内情報伝達系が強く関与することを示唆した。

第 485 回

広島大学医学集談会

(平成16年10月7日)

—学位論文抄録—

1. Liver NK cells expressing TRAIL are toxic against self hepatocytes in mice

(マウスにおいて TRAIL 分子を発現する肝 NK 細胞は自己肝細胞に対し傷害性を示す)

越智 誠

創生医学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

Poly I:C を投与し NK 細胞を活性化すると肝細胞傷害をきたす。30~40%の肝 NK 細胞は tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) を発現していた。肝 NK 細胞による自己肝細胞傷害は抗 TRAIL 抗体によって部分的に抑制され, 抗 Fas リガンド抗体とパーフォリンブロッカーを追加することによって完全に抑制された。マウス肝 NK 細胞が自己の肝細胞に対して傷害性があり, TRAIL 分子が NK 細胞による肝細胞傷害に関与していることを示した。TRAIL を発現する肝 NK 細胞は Ly-49 抑制レセプターを介する自己認識能が低く, そのために, 自己肝細胞を傷害すると思われた。移植肝細胞の肝内への生着を確立させるためには, 肝 NK 細胞による移植肝細胞傷害を克服する必要がある。

2. Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission

(チンパンジーを用いた感染実験による C 型肝炎ウイルスの感染成立に必要な最少ウイルス量の決定)

片山 恵子

展開医学専攻病態情報医学講座 (疫学・疾病制御学)

【目的】 C型肝炎ウイルス (HCV) の感染に感受性を有するチンパンジーを用いた感染実験を行い, 1. 感染成立に必要な最少 HCV 量 (絶対量), 2. 感染既往献血者由来の新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma:FFP) が HCV の感染源となり得るか否かを明らかにする。

【対象と方法】 チンパンジー計 6 頭を用いて, 上記 1. 2. を検証するための接種材料を接種し, 経過を観察した。

【結果】 1. in-vitro で表示される HCV RNA 量として, 1 コピーオーダーの接種材料を接種したチンパンジー 2 頭では HCV の感染は成立せず, 10 コピーオーダーの接種材料を接種した 2 頭では感染が成立した。2. HCV 抗体価 2⁶~2⁸ HCV PHA 価, HCV RNA 陰性の条件を満たす各 1 人の献血者由来の FFP 282 ml, 273 ml をそれぞれ輸注した 2 頭のチンパンジー, および上記の条件を満たす 13 人の献血者由来の FFP 各 22~23 ml をプールし, 計 290 ml としたものを輸注した 1 頭のチンパンジーでは, いずれも HCV の感染は成立しなかった。

【考察】 感染成立に必要な最少 HCV 量 (絶対量) は 10 コピーオーダーであること, HCV 抗体陽性であっ