

小型後根神経節ニューロンに特異的に発現する $\text{Na}_v1.8$ は, tetrodotoxin (TTX) 非感受性で侵害受容に重要な役割を担っている。 $\text{Na}_v1.8$ 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 $\text{Na}_v1.9$ 遺伝子が同定されているが, この $\text{Na}_v1.9$ の生理学的性質はよく分かっていない。私達は $\text{Na}_v1.8$ ノックアウトマウスを用いて $\text{Na}_v1.9$ 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, $\text{Na}_v1.9$ 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 $\text{Na}_v1.9$ 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 $\text{Na}_v1.9$ 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 $2^6 \sim 2^8$ 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

でも HCV RNA が検出されない (感染既往の) 血液は、ヒトと同一の条件で輸血しても HCV の感染は成立しないこと、が初めて明らかとなった。

本実験研究により明らかにされた成績は、HCV 感染の予防対策を構築していく上で必須の基礎的データとなるものと考えられる。

3. Quantitative measurement of hepatic portal perfusion by multidetector row CT with compensation for respiratory misregistration

(多列検出器型コンピュータ断層撮影 (CT) 装置を用いた肝門脈血流の定量的測定 —呼吸性移動補正の試み—)

中重 綾

展開医科学専攻病態情報医科学講座 (放射線医学)

CT による肝血流測定においては、呼吸性アーチファクトが限界点とされる。今回、多列検出器型 CT 装置 (MDCT) を用い、数回の息継ぎを挿入するプロトコールにて呼吸性移動の補正を試み、算出された門脈血流が臨床的および組織学的な線維化の程度と関連し得るか検討した。対象は43例 (慢性肝炎 n=9; 肝硬変 n=24; 正常 n=10) である。MDCT を用い、一回の撮影で4枚の連続画像が得られるパラメータにて肝門部のダイナミック CT を施行した。各々の撮像において得られた横断面から視覚的に近似する1枚を選び、maximum slope 法を用い門脈血流を算出した。呼吸性移動補正を用いることで、算出値は改善された。また、この手法で得られた門脈血流は、慢性肝障害の臨床的重症度および組織学的肝線維化の程度と関連した。算出された門脈血流は、慢性肝障害に関連する線維化の程度の、非侵襲的評価を改善する可能性を有する。

第486回

広島大学医学集談会

(平成16年11月4日)

—学位論文抄録—

1. ADAM8 as a novel serological and histochemical marker for lung cancer

(ADAM8 は肺癌の新規血清学的・組織学的診断マーカーである)

石川 暢久

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (分子内科学)

非小細胞肺癌手術検体37症例の cDNA マイクロアレイの発現プロファイルと正常29組織の発現プロファイルから、非小細胞肺癌において高頻度に発現上昇し、肝・腎・心・肺での発現が低い膜タンパクを14種類同定した。それらの中で ADAM8 に着目し、研究を行った。RT-PCR, ノザン法, Tissue Microarray によりヒトの正常臓器組織に比べて肺癌組織・細胞株で特異的に発現上昇していることを確認した。次に血清 ADAM8 値は肺癌患者群では、健常人群と比較して高値を示すことを確認した。感度・特異度の検討を検討

したところ、ADAM8 値は CEA 値と比較して肺癌診断において同等またはそれ以上の検出力を持っていた。ADAM8 値単独、CEA 値単独ではそれぞれ57%、63%の陽性率であったが、両者を併用することにより陽性率は80%になった。以上、肺癌新規診断マーカーとして ADAM8 を同定した。

2. Methylation-associated silencing of heparan sulfate D-glucosaminyl 3-O-sulfotransferase-2 (3-OST-2) in human breast, colon, lung and pancreatic cancers

(ヒト乳癌、大腸癌、肺癌および膵癌におけるヘパラン硫酸グルコサミン3-O-スルホトランスフェラーゼ2遺伝子のメチル化によるサイレンシング)

宮本 和明

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

DNA メチル化のゲノムスキャン法を乳癌に応用し