

heparan sulfate D-glucosaminyl 3-O-sulfotransferase-2 (3-OST-2) 遺伝子のサイレンシングを見出した。3-OST-2 のメチル化異常は、乳癌85症例中75症例 (88%)、大腸癌10症例中8症例、肺癌10症例中7症例および膵癌10症例中10症例で検出された。3-OST-2 遺伝子産物は、細胞表面や細胞外基質に存在するヘパラン硫酸プロテオグリカンの 3-O 硫酸化修飾に関与することから、3-OST-2 のサイレンシングによりシグナル伝達の異常が生じる可能性があると考えられた。また、3-OST-2 のメチル化異常は乳癌、大腸癌、肺癌および膵癌で高頻度に認められることから、癌由来 DNA の存在を診断するためのバイオマーカーの候補となる可能性があると考えられた。

3. Endobronchial ultrasonography guidance for transbronchial needle aspiration using a double-channel bronchoscope  
(ダブルチャンネル気管支鏡を使用した腔内超音波ガイド下経気管支吸引肺針生検)

叶 康司

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (分子内科学)

【目的】ダブルチャンネル気管支鏡を使用した EBUS ガイド下 TBNA (EBUS-D) とシングルチャンネル群 (EBUS-S) との比較検討。

【対象と方法】EBUS-D 30名, EBUS-S 25名に実施。EBUS-D: 2.8 mm のチャンネルに EBUS プローブを挿入し穿刺部位を決定。2.0 mm のチャンネルに TBNA カテーテルを挿入し病変を穿刺後, EBUS プローブを穿刺部位まで誘導し病変内の針を確認後生検。EBUS-S: チャンネルから EBUS プローブを挿入し穿刺部位決定後, 抜去して TBNA カテーテルを挿入し生検。

【結果】EBUS-D は有意に高い診断率を示した (97% 対 76%,  $p=0.025$ )。一回目の穿刺での診断率は有意差を認めなかったが (76% 対 64%), 2 回目の穿刺での診断率は EBUS-D で有意に高かった (87.5% 対 33.3%,  $p=0.036$ )。

【結語】病変内の針の位置確認ができる EBUS-D は有用なガイド方法である。

#### 第 4 8 7 回

## 広島大学医学集談会

(平成16年12月2日)

#### —学位論文抄録—

1. 肺の異型腺腫様過形成, 細気管支肺胞上皮癌, 混合型腺癌における形質発現と遺伝子異常
  - 1) Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in atypical adenomatous hyperplasia, bronchioloalveolar carcinoma, adenocarcinoma with mixed subtypes, and mucinous bronchioloalveolar carcinoma of the lung.  
(異型腺腫様過形成, 細気管支肺胞上皮癌, 混合型腺癌, ムチン産生性細気管支肺胞上皮癌における MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6 の発現)
  - 2) Loss of expression of E-cadherin and  $\beta$ -catenin is associated with progression of pulmonary adenocarcinoma  
(E-カドヘリンと  $\beta$ -カテニンの発現の欠失は肺

#### 腺癌の進展に関与する)

- 3) Inactivation of the p16 gene by hypermethylation and loss of heterozygosity in adenocarcinoma of the lung  
(肺腺癌における異常メチル化及び LOH による p16 遺伝子の不活化)

栗屋 浩一

展開医科学専攻病態情報医科学講座 (病理学)

近年, 肺の末梢発生腺癌は, 異型腺腫様過形成から細気管支肺胞上皮癌を経て混合型腺癌に進展する例があると推測される。本研究は, 末梢肺に生じた腺癌と前がん性病変を収集し, 免疫組織化学的に粘液コア蛋白 (MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6), 接着因子 (E-cadherin,  $\beta$ -catenin) の変化を, また p16 遺伝子のメチル化と loss of heterozygosity を調べ, 末梢発生腺癌

の進展過程への関与を検討した。結果は、形態学的悪性度の獲得と共に粘液コア蛋白や接着因子は、発現の消長を示した。また、メチル化及びLOHのある例は、腫瘍が大きく、Ki-67でみる増殖活性が高い傾向を認めた。これらの結果から、末梢発生腺癌の進展過程で、粘液コア蛋白や接着因子の消長が大きく関与すると推測された。p16遺伝子の不活化は、浸潤癌において腫瘍細胞の増殖能に関与すると考えられた。

## 2. Paramyxovirus Sendai virus-like particle formation by expression of multiple viral proteins and acceleration of its release by C protein (センダイウイルス蛋白質の同時発現によるウイルス様粒子の形成とC蛋白質による放出の促進)

菅原 文博  
創生医科学専攻探索医科学講座 (ウイルス学)

エンベロープウイルスは出芽によりウイルス粒子を形成する。この過程を研究するため、パラミクソウイルス科センダイウイルスの構成蛋白質を細胞に同時発現させてウイルス様粒子(VLP)を作製した。M, N, F, HNを同時発現すると放出効率はいくつかのウイルスより低いものの形態や密度は本来のウイルスと同様のVLPが放出された。このVLP産生系をウイルス出芽モデルとして用い、出芽における各ウイルス蛋白質の役割を調べた。Mは出芽の原動力であり、VLP放出に対してFは促進的、HNは抑制的に働いた。糖蛋白質のFとHNは、Nと同じようにVLPの密度をウイルス粒子に近づけており、ウイルス蛋白質の蛋白質間相互作用がVLPの形成に重要であることが分かった。さらに、非構成蛋白質Cを同時発現すると、VLP放出がウイルスの出芽効率に匹敵するほどに促進された。C蛋白質は非構成蛋白質であるが出芽において何らかの役割を持つことが示唆された。

## 3. Lack of the complete circular rhabdosphincter and a distinct circular smooth muscle layer around the proximal urethra in elderly Japanese women: an anatomical study. (解剖学的検討における高齢日本人女性の全周状の横紋筋性括約筋の欠如、近位尿道周囲における明瞭な円周状の平滑筋線維の存在)

栗原 誠  
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】高齢日本人女性の横紋筋性尿道括約筋(URS)を含めた尿道周囲の解剖学的構造を包括的に検討する。

【対象と方法】通常固定解剖体30体を対象とし、尿道、脛前壁、尿道周囲の骨盤底筋群を含む組織標本を検討に用いた。5体は矢状断、25体は冠状断とし、作成した切片を観察した。

【結果】URSの分布は、明らかな個人差あり。URSは尿道前面(腹側)を中心として存在し、遠位端は後側方への筋束に連なり、脛外側壁、他の会陰部組織に放散していた。URSは基本的には、腹側を中心に直立柱状の形態を示し、URSの遠位端は後側方への筋束に連なっていたが、全周状のいわゆる括約筋構造は、高齢日本人女性では認めなかった。

【結論】URS形態の変化が腹圧性尿失禁の一因であることが示唆された。またURSによる尿道の固定、遠位尿道の圧迫、尿道周囲の平滑筋層による尿道の弾性保持が尿禁制に関与していると考えられた。

## 4. Immunohistochemical analysis and mutational analyses of $\beta$ -catenin, Axin family and APC genes in hepatocellular carcinomas (肝細胞癌における免疫組織学的検討と $\beta$ -カテニン、Axinファミリー、APCの遺伝子異常の検討)

石崎 康代  
創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

【目的】肝細胞癌におけるWntシグナル伝達経路異常の関与について検討を行った。

【対象/方法】外科的切除を行った肝細胞癌症例89例について検討を行った。切除標本の $\beta$ -catenin免疫染色を行い、 $\beta$ -cateninの細胞内蓄積を認めた症例についてdirect sequence法にて $\beta$ -catenin exon3, APC, Axin1, Axin2の遺伝子異常の検討を行った。

【結果】肝細胞癌切除症例90例のうち、 $\beta$ -catenin免疫染色陽性例は24例(27.0%)であった。また $\beta$ -catenin免疫染色陽性例24例のうち10例(41.7%)で $\beta$ -catenin exon3での遺伝子異常を認めた。APC遺伝子異常は認められなかった。Axin1では13例(54.2%)、Axin2では9例(37.5%)に遺伝子異常を認めた。

【まとめ】肝細胞癌におけるWntシグナル伝達経路の異常の関与が示唆された。

## 5. Angiotensin II Induces Fibronectin Expression in Human Peritoneal Mesothelial Cells via ERK1/2