

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 β -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 β -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 β -catenin 免疫染色を行い、 β -catenin の細胞内蓄積を認めた症例について direct sequence 法にて β -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、 β -catenin 免疫染色陽性例は 24 例 (27.0%) であった。また β -catenin 免疫染色陽性例 24 例のうち 10 例 (41.7%) で β -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

and p38 MAPK

(アンジオテンシン II は、ERK1/2 および p38 MAPK を介してヒト腹膜中皮細胞のファイブロネクチン発現を亢進させる)

桐林 慶

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (分子内科学)

CAPD 患者の腹膜線維化におけるアンジオテンシン II (AII) の関与を検討するため、CAPD 排液および培養ヒト腹膜中皮細胞 (HPMC) を用いて検討した。

CAPD 排液中 AII 濃度は、腹膜炎発症時では平常時の30倍以上の高値であった。また、HPMC には二種の AII 受容体 (AT1, AT2) が存在し、AII 刺激によりファイブロネクチンの発現亢進を認めた。この反応は AT1 受容体拮抗薬により完全に抑制されたが、AT2 受容体拮抗薬では抑制されなかった。また、AII 刺激による HPMC のファイブロネクチン発現亢進における細胞内情報伝達経路についての検討では、ERK1/2, p38 MAPK の関与が示され、JNK の関与は認めなかった。

以上から、AII 刺激による HPMC 活性化が CAPD 患者の腹膜線維化の発症、進展に関与していることが示唆され、AT1 受容体拮抗薬が腹膜線維化の予防、治療に有益である可能性が示された。

6. Restoration of fibroblast growth factor receptor2 suppresses growth and tumorigenicity of malignant human prostate carcinoma PC-3 cells

(線維芽細胞成長因子レセプター2の発現回復は、ホルモン不応ヒト前立腺癌細胞の増殖能と腫瘍形成能を抑制する)

安本 博晃

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (腎泌尿器科学)

【背景】線維芽細胞成長因子 (FGF) とその受容体 (FGFR) は前立腺の発達と恒常性の維持に関わっており、間質の FGF7, 10 の受容体である上皮の FGFR2IIIb の喪失により前立腺癌はより悪性化する。

そこでホルモン不応ヒト前立腺癌細胞株に FGFR2IIIb を発現回復させ復元される特徴について解析した。

【方法】増殖能は細胞増殖能、アポトーシス誘導能、可移植能を解析した。FGFR2IIIb 活性は FRS2 と MAPK のリン酸化を指標とした。細胞分化度はパンサイトケラチンとラクトフェリンの発現を評価した。

【結果】*in vitro* で増殖抑制効果、*in vivo* で腫瘍形成能の低下を認め、分化、アポトーシスの誘導を観察した。また FGFR 下流の MAPK 経路の活性化を認めた。

【結語】ホルモン不応ヒト前立腺癌細胞株に FGFR2IIIb の発現を回復させることにより悪性度の低い癌細胞や正常細胞の特性を回復しうる。

7. Efficiency of magnetic liposomal transforming growth factor-beta 1 in the repair of articular cartilage defects in a rabbit model

(ウサギ関節軟骨欠損モデルにおける transforming growth factor-beta 1 封入磁性体リポソームによる修復の効果)

田中 玄之

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (整形外科学)

磁気ターゲティングを応用した transforming growth factor (TGF) - β 1 封入磁性体リポソームによる関節軟骨欠損部の軟骨再生の効果を検討した。68羽の成熟雌日本白色家兎の大腿骨膝蓋関節面に 4 mm 径の軟骨全層欠損を作成し、磁石又は合金を設置後海綿骨で覆い、術後1週で TGF - β 1 封入磁性体リポソームを関節内注射した。磁力誘導の有無と TGF - β 1 封入磁性体リポソーム投与の有無にて4群を作成、術後4, 8, 12週にて肉眼的、組織学的評価を行い、Sellers の評価に従い点数化した。II 型コラーゲンに対する免疫染色も術後4週で行った。肉眼的、組織学的所見で磁石誘導下に TGF - β 1 封入磁性体リポソーム関節内投与した群に最良の再生が見られ、統計学的にも他の3群より有意に良好で ($p < 0.05$)、II 型コラーゲンに対する免疫染色も唯一染色性がみられ、本法の良好な軟骨再生への効果を認めた。