

後を規定している可能性が示唆された。

2. 腎尿細管における Na/K ATPase の遺伝分子生物学的解析—Competitive PCR 法の応用と病態生理への関わり—

(第四内科学) 土谷 健

腎集合尿細管における Na/K ATPase は生体の体液、電解質バランスに重要な役割を演じている。腎は細胞構築が複雑なため、各ネフロンセグメントでの動態や調節機構の解明が困難であった。今回、単離した集合尿細管での酵素活性を fluorometric 法で、mRNA の変化を reverse-transcription-PCR 法で測定し、アルドステロンによる生理的調節と疾患モデルでの病態生理を検討した。PCR 法による mRNA の定量には deletion mutation により人為的に作製した内因性スタンダードを同時に増幅する competitive PCR 法を行った。rat 単離皮質集合尿細管で両側副腎摘によるアルドステロン欠損状態では酵素活性は約60%低下し、 $\alpha 1$ subunit mRNA は54%低下したが、 $\beta 1$ subunit には変化が認められなかった。この変化は外因性のアルドステロン負荷により回復した。一方、この測定系を多発性嚢胞腎疾患モデルである diphenylthiazole 起因性 rat に応用した。嚢胞腎の形成には Na/K ATPase の mislocaton など尿細管上皮の輸送異常の関与が指摘されているが、嚢胞を形成した集合尿細管では同酵素活性の亢進が認められたが、mRNA の変化はみられず異なる刺激因子の存在が示唆された。Na/K ATPase の活性および mRNA の動態を単離した尿細管レベルで観察し得た。今後はさまざまな病態生理への関与を検討している。

3. B 型肝炎ウイルスに見られる突然変異と病態の多様性との関連

(消化器内科学) 長谷川潔

B 型肝炎にはその病態に多様性が認められる。急性肝炎のほとんどは予後良好であるが、一部は劇症肝炎となり致命率の極めて高い、激烈な経過をたどる。慢性肝炎は進行すると肝硬変へと移行するが、その経過中、一般には、HBe 抗原の有無により重症度が予測でき、HBe 抗原が消失すると肝炎は鎮静化することが多い。この HBe 抗原から HBe 抗体への変化は、若年者で自然に起こることが多く、成人まで HBe 抗原陽性の場合、インターフェロン投与の際の治療目標となっている。また、B 型肝炎ウイルスに感染していても全く肝に病変が起こっていないことがあり、この状態を無症候性キャリアと呼称しているが、長期間、無症候

性キャリアであったものが、ある時点から肝障害を呈することがある。慢性肝炎の多くは、たとえトランスアミナーゼが上昇していても、自覚症状もなく、通常の世界生活を営める程度であるが、ある時点から急速に肝障害が進行し、劇症化することがある。慢性肝炎が劇症化したときは、急性感染による劇症肝炎に比べ予後がさらに悪い。

このような B 型肝炎の病態の多様性は、ウイルス側と、免疫系を主とした宿主側の各々の要因の相互作用により規定されていると考えられる。我々はウイルスの遺伝子解析を行うことにより、まずこれらの要因のうち、ウイルス側の側面から B 型肝炎の様々な病態の説明を試みた。

4. インスリン自己免疫症候群 (IAS) に関する研究 (糖尿病センター) 内瀧安子

インスリン自己免疫症候群 (IAS) は、1970年に平田らが世界で初めて報告した症候群である。本症候群は自己のインスリンに対する高力価の自己抗体が産生されることが特徴である。平田らの最初の報告後、現在までに200例近くの報告を数える。一方海外からの報告は限られており、僅かに16例を数えるのみである。我々は、入手の IAS 患者全例が HLA-DR4が陽性であり、現在12種類知られている DR4のサブタイプのうち、全例が DRB1*0406であることを見いだした (Lancet 339: 393, 1992)。IAS は、高力価の抗インスリン自己抗体産生機序と特定の HLA 型が強く関連していることが十分に考えられる。本症候群のような抗原提示細胞での HLA 型が一定である場合、抗原 (インスリン) 認識に関する T 細胞の機能あるいは T 細胞レセプターのレパートリーの検討に、in vitro 解析モデルとして今までにない理想的なモデルを提供すると思われる。1992年に IAS 患者27例全員が HLA-DR4陽性であること、また HLA-DR4のサブクラス12種類のうち27例全員が、DRB1*0406陽性であることを発見した。32例に増えても同様に HLA-DR4/DQ3の genotype は全員 DRB1*0406/DQA1*0301/DQB1*0302陽性であった。IAS 患者の40%近くは同症候群発症以前にバセドウ病を発症しており、バセドウ病を合併した場合 HLA-B62/Cw4/DR4 (DRB1*0406) を100%持つことも明らかにし、自己抗原であるヒトインスリンが DRB1*0406分子上で抗原提示されると DRB1*0406拘束性に T 細胞増加をおこすことも発見した。

5. Long-Lasting Potentiation in the Secondary Somatosensory Cortex Affects Motor Con-