

1. Diffusion Chamber 型人工膵島の液性免疫阻止能に関する検討

(¹総合研究所研究部, ²第三外科学)

廣谷紗千子^{1,2}・大河原久子¹・

中川芳彦²・阿岸鉄三²

〔目的〕われわれは pore size 0.1~0.2 μ m の選択的透過膜と mixed matrix でマウス膵細胞を包埋した diffusion chamber (DC) 型人工膵島を STZ 糖尿病ラット腹腔に移植し, 30~50週にわたり空腹時血糖を正常に維持し得たこと, また移植膵細胞は拒絶されず生着していたことを報告した. 今回の実験では pore size 0.1, 0.2 μ m の選択的透過膜と mixed matrix よりなる免疫隔離機構の液性免疫阻止能を検討する.

〔方法〕①DC を FBS で incubate し, 蛋白の付着による経時的な pore size の変化を走査電顕で観察する. ②IgG またはヒト血清を mixed matrix に包埋, 非包埋の状態 DC に封入し, DC 内より透過してくる IgG または C3 を測定する. ③感作ヒツジ赤血球を mixed matrix に包埋して DC に封入, これをヒト血清含有 HBSS に浸透し, 透過した補体の作用により溶出したヘモグロビンを測定する.

〔結果〕①0.1 μ m では28日後に pore size が75%, 0.2 μ m では66%に縮小した. ②IgG, C3の透過率は非包埋の群で24時間後75~100%であったが, 包埋群では24時間後でも20%以下であった. ③0.2 μ m ではヘモグロビン吸光度は経時的に上昇したが, 0.1 μ m ではコントロールと差はなかった.

〔結論〕選択的透過膜と mixed matrix をともに用いることにより免疫グロブリンや補体の透過速度は緩慢になり, ことに pore size 0.1 μ m の膜と mixed matrix をともに用いた場合, これを透過した補体は失活した.

2. β 遮断薬の新しい降圧機序—ナトリウム利尿薬プロチド (NP) 系の賦活—

(第二内科学) 吉本貴宣・成瀬光栄・

成瀬清子・田辺晶代・関 敏郎・

関 昌美・三品直子・出村 博

〔目的〕高血圧における β 遮断薬の投与は, 他の降圧剤とは対照的に血漿 ANP 濃度を増加させることが知られているが, その機序および降圧作用における意義は不明である. 今回, β 遮断薬の降圧作用における NP 系の意義を解明するため, 高血圧ラット (SHR-SP) にカルベジロールを投与した際の, NP 系の動態と機能について検討した.

〔方法〕12週齢の SHR-SP にカルベジロール (30mg/

kg/day) を4週間経口投与後, 血漿 ANP 濃度, 大動脈, 腎臓, 肺における NP-A, NP-C 受容体 mRNA および心房, 心室の ANP mRNA 発現量を検討, 肺組織における ANP の結合実験, 血中 ANP の半減期を測定すると共に, NP 受容体拮抗薬の血圧への影響, cGMP 産生を指標とした ANP に対する血管反応性を検討した.

〔結果〕カルベジロール群にて血漿 ANP 濃度は増加を示したが, 心臓の ANP mRNA 発現量は不変であった. カルベジロール群では肺組織にて NP のクリアランスに関与する NP-C 受容体が mRNA と蛋白レベルで減少すると共に, ANP の血中半減期延長を認め, NP 受容体拮抗薬投与による昇圧効果, ANP 刺激による摘出大動脈片 cGMP 産生量も非治療群に比し明らかに大であった.

〔結論〕 β 遮断薬の降圧には NP-C 受容体の down-regulation による血中 ANP 半減期の延長, 血漿 ANP 濃度の増加とそれに伴う ANP 作用の増強が関与することが明らかになった.

3. 副腎におけるアンジオテンシン II タイプ 2 (AT2) 受容体の意義

(第二内科学) 田辺晶代・成瀬光栄・

成瀬清子・吉本貴宣・関 敏郎・

関 昌美・三品直子・今城俊浩・

出村黎子・出村 博・曾 正陪

〔目的〕アンジオテンシン II (Ang II) 受容体には AT1, AT2 の2種のサブタイプが存在する. 血管系では各々が拮抗的に作用するのに対して, 副腎でのこれら受容体サブタイプの病態生理学的意義は不明である. 今回副腎組織中 AT1, AT2 mRNA 発現およびアルドステロン (Aldo.) 分泌と細胞増殖における AT2 受容体の役割を検討した.

〔方法〕①ヒト正常副腎, Aldo. 産生腺腫, クッシング症候群の副腎腺腫, 褐色細胞腫における AT1, AT2 mRNA 発現を RT-PCR/Southern blot を用いて検討した. ②ウシ副腎皮質球状層組織において Ang II, AT1拮抗薬 (CV-11974), AT2アゴニスト (CGP-42112), AT2拮抗薬 (PD-123319) が Aldo., コルチゾール分泌に及ぼす影響, 更に初代培養系で BrdUrd 取り込みを指標として DNA 合成に及ぼす影響を検討した.

〔結果〕すべてのヒト副腎組織で AT1, AT2 受容体 mRNA 発現を認め, 腫瘍においてより顕著であった. ウシ副腎皮質球状層組織において AT2アゴニストは

Aldo. 分泌促進作用を有し、その作用は AT2拮抗薬で阻害された。コルチゾール分泌には影響しなかった。更に、初代培養系において AT2アゴニストは DNA 合成を促進させ、それは AT2拮抗薬にて阻害された。

〔結論〕副腎皮質組織にも AT1, AT2受容体が発現しており、血管系における拮抗作用とは対照的に Ang II による副腎ホルモン分泌、細胞増殖に協調的に作用することが示唆された。

4. 頭蓋内原発 T 細胞型悪性リンパ腫の 1 例

(脳神経外科学)

河本竹正・竹下幹彦・中村 聡・

丸山隆志・久保長生・高倉公朋

近年頭蓋内原発悪性リンパ腫の報告は、B cell type では数多くされているが、T cell type の報告は 9 例のみである。われわれは、このような稀な症例を経験したのでここに報告する。

46歳男性、1996年12月5日、工作中に痙攣発作で発症し、同時に左半身のしびれと硬直がみられ、意識消失が5～6分あった。近医に搬送され、CT上、右頭頂部にφ2.0cmの辺縁が不整で、造影により ringed enhancement 陽性の腫瘤を認めた。当科に12月14日に転科となり、12月25日に開頭腫瘍部分摘出術を施行した。病理組織学的検索では腫瘍細胞は血管周囲に多くみられた。全身検索したが、頭蓋内以外に腫瘍を認めなかった。また、表面マーカーの検索で腫瘍細胞は LCA(+), UCHL-1(+), L-26(-), MIB-1(+) であり、頭蓋内原発 T 細胞型悪性リンパ腫と診断された。

その後、残存腫瘍に対し、1997年1月16日より合計40Gyの全脳照射を行い、患者の全身状態とCTでの変化を考慮して、局所に合計10Gyのboostを行った。さらに、3月3日より化学療法としてCHOP療法を行い、腫瘍の縮小を認め、主訴である右片麻痺が改善したため、3月12日に退院となった。

全身の悪性リンパ腫ではB cell typeは比較的予後良好であるが、T cell typeは治療に抵抗するため、予後は悪いといわれている。頭蓋内原発型悪性リンパ腫についてはまだ症例数が少なく、今後の検討が期待される。

5. 腎糸球体内皮細胞 (GEN) と好中球の相互作用における Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1の役割

(第四内科学)

三和奈穂子・新田孝作・

湯村和子・二瓶 宏

〔目的〕培養ウシ GEN における ICAM-1の発現に及

ぼす tumor necrosis factor (TNF)- α の影響を検討すると共に好中球と GEN との相互作用における ICAM-1の役割を検討した。

〔方法〕TNF- α (1~100ng/ml) で GEN を 4, 20時間刺激し、GEN における ICAM-1の発現を cell ELISA を用いて定量した。TNF- α で刺激した GEN に好中球を反応させ接着数を測定した。さらに抗 ICAM-1抗体、抗 E および抗 L-セレクチン抗体を添加し、接着数の変化を観察した。細胞内に⁵¹Cr を取り込ませた GEN を好中球と反応させ、上清中に放出される⁵¹Cr の量から細胞障害率を算出した。

〔結果〕TNF- α 刺激で ICAM-1の発現は増強した。また TNF- α の濃度で比較したところ、20時間刺激では濃度依存性に増強した。同様に TNF- α で刺激をし、好中球を加えたときの接着数を比較すると20時間刺激した方が結合した好中球も増加していた。その作用は抗 ICAM-1抗体により阻害された。好中球の接着数が増加すると、細胞障害も促進された。

〔結論〕GEN において、ICAM-1の発現は TNF- α により増強した。ICAM-1の発現に伴って好中球の接着は促進され、細胞傷害は増強した。これらの結果より ICAM-1は TNF- α 濃度が上昇するような病態において GEN 障害に関与していると考えられた。

6. シマリスにおける甲状腺ホルモンの代謝

(薬理学)

大場謙一・塚原富士子・

内田庸子・村木 篁

甲状腺ホルモンは主に thyroxine (T4) として甲状腺で生成され、末梢臓器で甲状腺ホルモン代謝酵素 (Type I および Type II 脱ヨード酵素) により生理活性の高い 3,5,3'-triiodothyronine (T3) に変換される。また Type III 5 脱ヨード酵素は T4 を不活性な 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) に変換する。冬眠動物ジリスでは甲状腺ホルモンの血中濃度が季節的に変化するという報告があるので、我々は冬眠動物シマリスを用いて甲状腺機能の季節的変動を調べるために、まず夏期におけるシマリス各組織の脱ヨード酵素活性を測定した。3種類の基質 (rT3, T4, T3) で測定した結果、rT3-5'脱ヨード活性は肝臓、腎臓、T4-5'脱ヨード活性は褐色脂肪、T3-5脱ヨード活性は睪丸、脳で高い活性が見られた。また低温暴露 (4°C, 24時間) したシマリスでは褐色脂肪の5'脱ヨード活性が16倍増加し、肝臓、腎臓では変化は見られなかった。プロピルチオウラシルとイオパノ酸を用いた阻害実験および基質選択性からシマリスの肝臓、腎臓は主に Type I, 褐色脂肪