

脳腫瘍におけるインテグリン発現と酸化的ストレスの関連

(第一病理学)

金澤美穂

グリオーマにおいてインテグリンが介在する細胞接着が腫瘍浸潤能に関連していることが証明されており、我々は今までに対照脳内静止型アストロサイトとグリオーマの腫瘍細胞内ではインテグリン $\alpha 3$ サブユニットの細胞内局在が異なることを証明した。しかしその発現を調節する細胞内シグナル伝達経路の詳細はいまだ不明である。一方、最近疾患と酸化的ストレスとの関連が注目されており、グリオーマでも腫瘍細胞内の酸化的ストレス亢進を示唆する知見が得られている。酸化的ストレス下では細胞内蛋白、脂質および核酸が修飾され種々のカルボニル化合物が生成されるが、これらが細胞内シグナル伝達経路を活性化し、インテグリンの発現を調節している可能性が考えられる。我々は免疫組織化学的手法を用いてグリオーマにおける酸化的ストレス産物である pentosidine, CML, HNEH と転写因子 NF- κ B の局在を検討した。免疫組織化学的にカルボニル化合物および NF- κ B の免疫活性は対照脳ではほとんど認められなかったが、グリオーマ内では多くの腫瘍細胞内に陽性像を示した。これらの結果から、腫瘍細胞への酸化的ストレスの増加とそれに対するシグナル伝達の活性化を介した防御機構が働いている可能性が示唆される。引き続き酸化的ストレスと細胞内シグナル伝達物質について詳細に検索し、インテグリンが介在する腫瘍浸潤能との関連性を検討する予定である。

劇症肝炎における AIM を介した apoptosis の制御に関する研究

(消化器内科学)

春田郁子

〔背景〕 炎症の開始起点とその進行は、炎症局所における標的細胞と浸潤細胞の apoptosis の調節バランスが、鍵となっている。AIM (apoptosis inhibitor expressed by macrophages) はマクロファージ (m Φ) より分泌される apoptosis 抑制物質と考えられているが、その詳細は解明されていない。一方肝炎の際 AIM mRNA が m Φ /Kupffer 細胞 (KC) で up-regulation されることが示されている。これらの事実より、AIM transgenic マウス (AIM-tg) とコントロール C57BL/6 マウス (B6) に、*Propionibacterium acnes*・LPS で誘発した急性肝炎を惹起し、AIM の機能を解析した。

〔方法・結果〕 ① B6 肝組織で肝炎前・後で *in situ*

で AIM の発現を検討した結果、肝 m Φ /KC で AIM mRNA は炎症の刺激により up-regulation されていた。② AIM-tg の肝では m Φ の集簇がみられ、m Φ の apoptosis が抑制されている可能性が示唆され、③ AIM は炎症局所での m Φ の貪食能を亢進させる可能性が示唆された。④ *in vitro* でマウス腹腔単核球および培養 m Φ 細胞に rAIM を添加すると m Φ の貪食能が亢進した。

〔考察〕 炎症局所で AIM は浸潤した m Φ の生存をサポートし m Φ の貪食能を亢進させ、死細胞あるいは有害物質の排除に貢献している可能性が示唆された。

神経性食欲不振症における骨粗鬆症の病態と治療

(内分泌疾患総合医療センター内科)

鈴木眞理

近年、患者数が増加している神経性食欲不振症 (AN) では、低栄養、低体重、低エストロゲン血症はいずれも骨密度の低下を助長し、その罹病期間が peak bone mass が達成される年齢に重なるため、骨粗鬆症は合併症でかつ後遺症である。本研究では AN における骨代謝異常の病態と治療方法を検討した。

骨密度は AN の約 40% で若年成人平均値の 80% 以下で、低体重期間と負の、病前体重や最少体重と正の相関を示した。骨密度は年 10% 減少することもあるが、その回復は緩徐で、BMI と正の相関を認め、1 年間の骨密度の変化が正に転じるのは、BMI が 16.4 ± 0.3 kg/m² であった。これ以下では骨密度はさらに低下した。骨密度低下が著しい症例では体重と月経が回復しても 5 年後の骨密度は正常域に達しないことがあった。本症における骨代謝異常は骨形成の低下と骨吸収の亢進で、骨形成および骨吸収マーカーは BMI に伴って変化し、BMI が $16 \sim 18$ kg/m² で同年齢健康常女性の値と差を認めなくなった。骨形成マーカーは骨形成因子で栄養パラメーターである血清 IGF-I や IGFBP-3 と正の相関を示し、経静脈性高カロリー栄養法で血清 IGF-I 値を正常化させると、BMI の増加なしに正常レベルに達した。強力な骨吸収抑制因子であるエストロゲン (E2) を高感度 RIA 法 (最少検出値: 1.36pg/mL) で測定すると、BMI が 11 kg/m² 以下では 1.57 ± 0.15 pg/mL (mean \pm SEM) で BMI の増加に伴い漸増した。血清 E2 値が 1.36pg/mL 以下で著増していた骨吸収マーカーは血清 E2 値が 3pg/mL の低レベルでも有意に改善した。体重と栄養状態の改善、それに伴う血清 IGF-I や E2 の上昇が骨密度の低下に対する最良の治療であるが、カルシウムと活性型ビタミン D3 の内服