

Refract Surg 29: 1913-1917, 2003).

さらに、眼軸長により前房深度の占める割合が違うため、眼軸長別に減じる割合を変える必要がある。そこで今回、グルストランド模型眼を用い、近軸光学理論式シミュレーションを行い、汎用 IOL の Acrysof MA60BM (アルコン社)におけるスライディングスケールを作成した。予定嚢内度数が >10D ならば減ずる必要がなく、10 < ≤15D; 0.5, 15 < ≤20D; 1.0, 20 < ≤25D; 1.5, 25D ≤ ; 2.0 を減ずるとよい。この基準により合併症例でも患者の希望屈折度が実現できる。

#### 胆管細胞の発癌機序に関する分子生物学的検討

(消化器内科学)

谷合麻紀子・橋本悦子・立元敬子

[目的] 原発性硬化性胆管炎 (PSC) の生命予後に繋がる重篤な合併症は胆管癌であるが、癌化のメカニズムやアポトーシスとの関連は明らかにされていない。①PSC の胆管細胞における主要な癌抑制遺伝子 p16 遺伝子の点突然変異の頻度および promoter 活性との関連、②胆管癌細胞のアポトーシスへの感受性規定蛋白の同定、について検討した。

[方法] ①PSC の肝組織標本から胆管細胞を顕微鏡下で選択的に採取し DNA 抽出後、p16 の promoter, exon 1~3 を PCR 法で増幅し全塩基配列を決定し、gene bank 登録塩基配列と比較し点突然変異を検出した。promoter 領域に認められた変異を組み込んだ p16 を作製し、野生株と変異株の promoter 活性を reporter gene assay で検討した。PSC 肝組織の p16 蛋白を免疫組織化学法で検討した。②胆管癌細胞株のアポトーシス関連蛋白発現を Western blot 法で検討した。主要な蛋白に関して siRNA で各蛋白の遺伝子発現を選択的に抑制した細胞株を作製し、TRAIL 誘導アポトーシスへの感受性を野生株と比較した。

[結果] ①p16 の promoter は、PSC の胆管細胞において複数の点突然変異を認め、50% の変異において promoter 活性が著明に減少した。16 蛋白は変異例の胆管細胞で染色性が弱く、主要癌抑制遺伝子の promoter 活性低下と癌化の関連が示唆される。②各種胆管癌細胞株で共通発現するアポトーシス抑制蛋白は Mcl-1 であり、これを抑制すると TRAIL 誘導アポトーシスに対する感受性は野生株および他の蛋白抑制時に比し著明に増大した。

[佐竹高子研究奨励賞受賞者研究発表]

#### C 型肝炎患者の進展、治療にかかわる遺伝子多型性の検討

(消化器内科学)

徳重克年

[緒言] C 型肝炎ウイルス (HCV) の進行、病態は、ウイルス量や genotype などのウイルス側因子だけでなく、生体側の因子も関与しているものと考えられている。

しかし、生体側因子の解析は充分とはいえず、今回 C 型肝炎に関わる生体側因子、特に遺伝子多型に関して検討した。

[方法] 検索した遺伝子多型性の部位は、TNF- $\alpha$  promoter region-238, -308, TNF- $\alpha$  Nco1 site, IL-10 promoter region-1082, -819, -592, MxA gene promoter region-123, -88 と HLA-DR B1 ハプロタイプである。

[結果] ①ALT 値と関係：平均 ALT 値が 40 未満の群を Group A, 50 以上の群を Group B とし、両群間を比較した。その結果、TNF- $\alpha$  promoter region -308, -238 の遺伝子多型に関しては、有意差はなかったが、TNF- $\alpha$  の genotype に関しては、B1/B1 の保有率が Group A で有意に多かった。また、HLA-DR B1 ハプロタイプに関しては、Group A で有意に DRB1\*0901 が多かった。②肝生検所見との関係：同様に線維化の進行してない F1 症例で、TNF- $\alpha$  genotype が B1/B1 の症例で有意に多かった。③IFN+Ribavirin 併用療法と遺伝子多型性：TNF- $\alpha$  -238, -308, MxA-123, -88, IL-10 -1082, -819, -592 の遺伝子多型性と HCV 消失率に差は認められなかったが、TNF- $\alpha$  の Nco1 site に関しては、非消失例で genotype B2/B2 の保有率が有意に高かった。

[結語] C 型肝炎の進行、治療に TNF- $\alpha$  の遺伝子多型を含む遺伝子多型が関与していることが明らかになった。

#### 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の発症機構の解析

(第四内科学)

湯村和子

急速進行性腎炎の病態を主軸とする ANCA (抗好中球細胞質抗体) 関連血管炎の患者は高齢化社会とともに増加しつつある。動物実験を用いてこの発症機序の解明は、治療への応用を考える上でも重要である。今回、ウシ血清 (BSA) を用いて BSA 誘導型腎炎の作製を試みた。

C57/BL6 マウスに BSA と complete Freund's adjuvant を混合し 2 週間おきに前感作し、その後 8 週以降は連日 BSA を腹腔内注射し半月体形成性腎炎を誘発した。その結果、5 週からは少量の蛋白尿を認めるようになり、尿蛋白量は 8 週目以後有意に増加した。腎組織には糸球体内に好中球浸潤を認め、半月体形成を認めるようになり、血尿も伴ってきた。9 週目以降血清中の ANCA が上昇し、好中球浸潤と相関していた。

このような結果より、BSA を注射することにより、末梢血好中球数および血小板数が増加する。ANCA が上昇することと関連して活性化した好中球は糸球体内皮細胞を傷害し、その結果ボウマン嚢上皮の増生すなわち半月体を形成することが示唆された。

#### 甲状腺における末梢幹細胞と組織再生機構

(第二内科学)

磯崎 収