

の報告を契機に、SD 構成蛋白の研究は飛躍的に進歩した。我々は SD 構成蛋白のひとつであるポドシンに早くから着目し、培養糸球体上皮細胞を用いた *in vitro* の研究と、腎生検組織を用いた *in vivo* の研究を平行して行ってきた。In vitro では、家系解析でもっとも報告の多いポドシンの変異株を作製しコントロールと比較したところ、変異体ではポドシン蛋白は細胞膜に発現せず小胞体に留まり、そのことが原因でスリット膜の構成蛋白が正しく組成されずネフローゼ症候群の原因になっている可能性が示唆された。さらに糸球体上皮細胞には、ネフリンと接続している部分を含むエクソン 5 がスプライシングされた短いポドシンが常に存在し、機能的役割を持っている可能性もあわせて示唆された。In vivo では、IgA 腎症、膜性腎症、半月体形成性腎炎において、糸球体上皮細胞の機能とポドシンの発現量に着目し、蛋白尿や腎機能の予後とポドシンの発現の関連について検討したのであわせて報告する。

3. 傍海馬領域における神経結合関係の形態学的解析 (解剖学) 本多祥子

本研究は記憶形成に関わる神経回路網の全貌を形態学的に詳細に解明することを目的とする。海馬および傍海馬領域は記憶形成・学習に不可欠な部位であり、てんかんやアルツハイマー病での重篤な障害部位としても注目される。しかし傍海馬領域に属する前海馬台、傍海馬台領域については十分な研究がなされていない。まずは基本モデルとしてラットを用い、前海馬台、傍海馬台領域に焦点を絞って各領域全体における神経結合関係を層・部位ごとに明らかにした。方法としては、脳内の目標位置に標識物質を限局注入し、脳の連続切片を作製後、抗体等を用いて切片中の標識物質を可視化することにより、標識された細胞体や軸索終末を各切片上にマッピングする。最終的に全ての切片画像データをコンピュータ上で立体再構築し、各領域全体の神経結合関係をもらさず把握する。本研究の結果、前海馬台 II 層、V 層に多量の連合性、交連性内部結合細胞が存在し、これらの投射範囲は両側前海馬台を広範囲にカバーするという新知見を得た。前海馬台は、海馬体と共に様々な領域からの入力と同側優位に集まる場所であり、その主な出力先は両側嗅内野であることが知られている。前海馬台への様々な入力には局所同士の繋がり（部位特異的結合）が保たれているが、同時に本研究で明らかにした両側前海馬台内部を広く繋ぐ内部結合も存在していることから、前海馬台の重要な機能の一つは嗅内野への出力に先がけて記憶情報のダイナミックな集束・拡散を行うことであると考えられる。

4. 冠動脈粥腫破綻における CD4 T 細胞誘導性血管平滑筋アポトーシスと TNF α の研究

(循環器内科学)

佐藤加代子

動脈硬化病変にはマクロファージ、T 細胞、樹状細胞などの炎症細胞浸潤が認められ、動脈硬化の発症進展に免疫機構が深く関与している。冠動脈粥腫の線維性皮膜における血管平滑筋細胞 (VSMC) アポトーシスが粥腫不安定化ひいては粥腫破綻を引き起こし、急性冠症候群 (ACS) の原因となっていることが知られている。我々は ACS 患者血中に TRAIL 発現の増加した CD4 T 細胞が多数あり、VSMC アポトーシスを TRAIL/TRAIL receptor, DR5 を介し誘導することを証明した (JEM 203: 239-250, 2006)。また動脈硬化粥腫に浸潤している樹状細胞が Toll like receptor 9 を介する刺激を受け INF α を産生、CD4 T 細胞上の TRAIL 発現を誘導し、粥腫破綻に関与していることも見出した (Circ Res 98: 1168-1176, 2006)。

今回の研究では動脈硬化粥腫における DR5 発現調節の機序を検討した。動脈硬化の高度な病変には多数の TRAIL 陽性 T 細胞、DR5 陽性 VSMC が存在し、アポトーシスも高度に認められた。一方、T 細胞が産生する TNF α が正常内頸動脈に比較し粥腫において多く発現し、CD4 T 細胞誘導性 VSMC アポトーシスを増強した。この TNF α による粥腫不安定化は TNF α および CD4 T 細胞による DR5 発現の増強によることが抗 TNF α 抗体による実験により明らかとなったので報告する。

5. オーダーメイド化学療法の実現に向けての抗癌剤の薬剤感受性に関する基礎および臨床的研究

(消化器外科学)

内田数海

〔目的〕消化器癌において治療成績向上のためには外科切除のみならず、化学療法などの集学的治療を、理論的根拠をもって構築していくことが必要である。特に化学療法の薬剤感受性予測に基づく治療前選別が可能になれば、化学療法のさらなる治療成績の向上が期待できると考えられる。消化器癌において薬剤感受性を規定すると予測される遺伝子は多数報告されているが、臨床レベルで検討された報告はまだ少ない。今回我々は、フッ化ピリミジン系抗癌剤の代謝関連酵素といわれている TS, DPD と、イリノテカンの標的阻害酵素といわれている TOP1 およびタキサン系抗癌剤の標的阻害酵素といわれている β tubulin 3 および、多剤耐性遺伝子である MDR1 の 5 種類の腫瘍組織内遺伝子発現量を測定し、化学療法に対する治療効果との関係について検討した。

〔対象と方法〕TS-1 による化学療法を行った Stage IV 大腸癌 18 症例を対象とした。腫瘍部の凍結標本から mRNA を抽出し、semi-quantitative real time-PCR 法で各種遺伝子発現量を測定し、TS-1 の奏効率との関係について比較検討した。

〔結果〕大腸癌 18 症例の TS-1 による奏効率は 33.3% (6/18) であった。TS 発現量が 1.0×10^{-3} 以上の症例の奏効率が 0% (0/8) であったのに比べ、TS 発現量が 1.0×10^{-3} 未満の症例の奏効率は 60% (6/10) であり、有意に