

例が 19% に対し 16%、無効例は 6% に対し 8%、また継続不能例は 56% に対し 24% であった。本研究全体での著効例は 33% であった。

【結論】 本研究において HIV/HCV 共感染患者に対し PEG インターフェロン  $\alpha$ -2b とリバビリン併用療法の有効性が示唆された。

【謝辞】 本研究はシェーリングプラウより PEG-インターフェロンとリバビリンの供給を受け、厚生労働省エイズ治療研究班にて行われた。

#### PA-11.

##### アストロサイトにおけるアセチル-L-カルニチン取り込み機構の特徴

(薬理学)

○前原 勝之、武田 弘志、稲津 正人  
松宮 輝彦

アセチル-L-カルニチン (ALC) は L-カルニチンのアセチル誘導体で、アセチルコリンの合成とミトコンドリアにおけるエネルギー産生反応へのアセチル基の供給源として働く内因性物質である。ALC は、アルツハイマー病や老人性痴呆における記憶障害を改善する報告があり、脳機能維持にきわめて重要な役割を果たしていると考えられている。

アストロサイトへの ALC 取り込みは、 $\text{Na}^+$  依存性であり、単一の輸送システムで構成されていた。アストロサイトにおけるカルニチントランスポーターの発現を RT-PCR にて検討した結果、OCTN2 mRNA の発現を認めた。更に、Western blot により OCTN2 蛋白の発現を確認した。次に、RNA 干渉法にて OCTN2 mRNA 発現をノックダウンさせることにより、ALC 取り込み量が有意に減少した。今回の結果より、アストロサイトにはカルニチントランスポーターの OCTN2 が機能発現しており、ALC および L-カルニチンの取り込みに関与していることが明らかとなった。

慢性疲労症候群 (CFS) では、局所 ALC 代謝が脳局所血流量の低下パターンと異なり、自律神経系調節、情動、意欲、コミュニケーションに関連する脳野においてのみ著減していることが報告されている。ALC のアセチル基は、脳内でグルタミン酸、GABA およびアセチルコリンの生合成に利用されており、これらの神経伝達物質の生合成障害が CFS などの病態と関連

している可能性が考えられる。また、アルツハイマー病や老人性痴呆における記憶障害の改善作用には、ALC からのグルタミン酸やアセチルコリン合成が関与している可能性がある。従って、ALC が細胞内で利用されるには、その取り込み機構が律速段階となるため、精神神経疾患におけるアストロサイトの OCTN2 機能発現と臨床症状との関連性を明らかにすることにより、新たな治療戦略を提言できるものと思われる。

#### PA-12.

##### 疼痛治療における抗うつ薬と抗痙攣薬の併用投与の有用性と薬理学的特徴

(大学院二年・口腔外科学専攻)

○青木美穂子  
(口腔外科学)  
千葉 博茂  
(薬理学)

武田 弘志、辻 稔、松宮 輝彦

【目的】 近年、三環系抗うつ薬 (TCA)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) といった抗うつ薬の疼痛治療への応用が注目されている。一方、激しい発作性の疼痛には抗痙攣薬が用いられ、カルバマゼピンは三叉神経痛の第一選択薬として知られている。最近臨床において、疼痛治療における抗うつ薬と抗痙攣薬の併用投与の有用性が示唆されている。本研究では、各種抗うつ薬および抗痙攣薬の単独あるいは併用投与により誘発される抗侵害刺激効果を、酢酸ライジング試験により検討した。

【方法】 実験には ICR 系雄性マウスを用いた。各試験薬物 (イミプラミン (TCA)、フルボキサミン (SSRI)、ミルナシプラン (SNRI)、カルバマゼピン) を腹腔内 (i.p.) 投与した 30 分後に 0.8% 酢酸溶液を i.p. 投与し、その 5 分後よりライジング回数を 10 分間測定した。

【結果】 イミプラミン (1.25–10 mg/kg, i.p.)、フルボキサミン (5–40 mg/kg, i.p.)、ミルナシプラン (2.5–20 mg/kg, i.p.) およびカルバマゼピン (5–20 mg/kg, i.p.) の単独投与は、いずれもライジング回数を用量依存的かつ有意に抑制した。さらに、単独投与では有意な抑制効果を示さない用量のカルバマゼピン (5 mg/kg,

i.p.) とイミプラミン (1.25, 2.5 mg/kg, i.p.)、フルボキサミン (10 mg/kg, i.p.) あるいはミルナシブラン (1.25, 2.5 mg/kg, i.p.) との併用投与によってもライジング回数は有意に抑制された。

【考察】 本研究の結果、カルバマゼピンと各抗うつ薬との併用投与により、抗侵害刺激効果が相乗的に増強することが明らかとなった。したがって、抗うつ薬と抗痙攣薬の併用療法が疼痛治療において有益な効果をもたらす可能性が示唆される。

### PA-13.

#### 悪性神経膠腫に対する新規光感受性物質 Talaporfin を用いた光線力学的治療 —経時的組織変化について—

(脳神経外科学)

○生天目浩昭、秋元 治朗、原岡 襄

(病理学)

工藤 玄恵

【目的】 新規光感受性物質である Talaporfin を用いた、悪性神経膠腫に対する光線力学的治療 (photodynamic therapy: PDT) の可能性を、担脳腫瘍ラットモデルを用いた経時的組織変化をもって評価した。

【対象および方法】 10週齢雄性SDラットの右前頭葉に定位脳手術装置を用い、C6 glioma細胞  $5/10^5$  個を脳表より 1.5 mm の深度に正確に移植した。移植5日目に開頭し、Talaporfin 5 mg/kg を静注、その1時間後に 664 nm の波長を有する diode laser を  $10 \text{ J/cm}^2$ 、 $100 \text{ mW/cm}^2$ 、照射径 10–14 mm にて脳表に照射した。照射前、1時間後、3時間後、6時間後に脳を摘出し、HE染色およびGFAP、M30 cytodeath を用いた免疫染色を行った。

【結果】 1. 照射前組織では脳表より 1.5 mm の深度まで micronecrosis を有する明瞭な glioma mass が形成され、腫瘍細胞は GFAP 陽性であり、neovascularization を伴う腫瘍浸潤域も形成された。2. 照射1時間後には脳表から 1 mm の深度までは腫瘍壊死組織が充満しており、その深部には未だ viable な腫瘍細胞が存在したが、細胞は膨化し、核の pyknotic change が認められた。GFAP染色では腫瘍細胞辺縁をなぞる様な染色性に変化、M30が腫瘍細胞の細胞質に顆粒状に出現していた。3. 照射3、6時間後と経時的にこれら

の所見が顕著となり、6時間後には腫瘍細胞はわずかに残存するのみで、GFAP陰性、M30強陽性となった。(結論) Talaporfin と diode laser を用いた PDT は悪性神経膠腫モデルに壊死と apoptosis を惹起した。

### PA-14.

#### 神経上皮性腫瘍における神経幹細胞関連蛋白の 発現

(大学院四年・脳神経外科学専攻)

○富田 丈博

(脳神経外科学)

秋元 治朗、原岡 襄

(病理学)

藤田 浩司、工藤 玄恵

【目的】 成熟神経上皮由来細胞の降分化に求められてきた、神経上皮性腫瘍の組織分類に、近年の cancer stem cell theory が一石を投じている。確かに悪性神経膠腫の臨床経過を鑑みると、stem cell theory の概念には納得し得る点も多い。我々は神経上皮性腫瘍の手術標本に stem cell component の発現を調べることが、近年の hot discussion に何らかの示唆を与え得ると考えた。(対象、方法)脳神経外科にて手術摘出した神経上皮性腫瘍 60 例を対象とした。60 例のパラフィン切片および凍結組織が確保された 30 例の切片に対して、神経幹細胞関連蛋白である抗 CD133 monoclonal 抗体 (Miltenyi Biotec) および抗 nestin monoclonal 抗体 (Chemicon) を一次抗体とし、ENVISION system (DAKO) を用いた免疫組織化学を施行した。

【結果】 抗 CD133 抗体は全ての神経上皮性腫瘍細胞で凍結、パラフィン切片に関わらず発現性を認めなかった。それに対し抗 nestin 抗体は特にパラフィン切片において腫瘍細胞の胞体および新生血管内皮細胞に発現性を認め、特に神経膠腫組織においては悪性度と発現性との相関を認めた。

【考察と結論】 神経上皮性腫瘍手術標本の検索では、所謂 source としての stem cell (CD133 陽性細胞) は同定し得ない。治癒切除があり得ないとされる本病態においては、CD133 陽性細胞の摘出が求められるわけであるが、その為にはまず脳腫瘍剖検脳を対象とし、CD133 の発現分布を精査する必要がある。しかし、わずかな分化傾向を示す nestin の発現検索に意義を認めたことは、cancer stem cell theory の傍証と成り得る