

現異常を調べ、その臨床病理学的意義を検討した。

【材料・方法】 外科的に摘出されホルマリン固定・パラフィン包埋された原発性浸潤性乳管癌 273 例について、DJ-1 mRNA の発現を *in situ* hybridization 法で、DJ-1 タンパク質の発現を免疫染色法により検討した。得られた結果と生物学的因子 (Ki-67 labeling index、ER、PgR、HER2、P53 の発現) ならびに臨床病理学的因子 (腫瘍径、リンパ節転移の有無、Histologic grade、予後) との関連を検討した。

【結果】 DJ-1 mRNA の発現は、273 例の全ての症例で腫瘍部では非腫瘍部と同等以上の発現が認められた。このうち 192 例 (70%) では明らかな発現亢進を認めた。発現亢進の有無による生物学的、臨床病理学的因子の相違はなかった。DJ-1 タンパク質は正常乳管上皮では核および細胞質に発現を認めたが、腫瘍では核内の染色性が保たれている症例 (127 例、47%) と低下あるいは消失している症例 (146 例、53%) が存在した。核内の染色性が低下している群では Ki-67 labeling index による細胞増殖能が高く、また、ホルモンレセプター陰性、HER2 の過剰発現、P53 の核内蓄積、大きな腫瘍径、そして high histologic grade などの確立した予後不良因子と相関し、予後との検討では健存期間が有意に短かった。

【考察】 乳癌において DJ-1 タンパクの核内発現低下は予後不良因子である可能性が示された。

P1-19.

口腔癌における DPD および TS の発現

(口腔外科学)

○續 雅子、里見 貴史、千葉 博茂

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) は 5-fluorouracil (5-FU) の分解における律速酵素であり、5-FU 系抗癌剤の感受性との関連性に興味を寄せられている。また Thymidylate synthase (TS) は核内酵素のひとつで核酸合成に必要とされ、腫瘍増殖にも関係していると推測されている。今回、口腔癌に 5-FU または TS-1 を投与した奨励の原発巣中の DPD および TS を抗ヒト DPD と TS ポリクローナル抗体を用いて免疫組織学的に染色し、その発現を評価した。

対象は 2001 年 4 月から 2006 年 12 月までに当科で 5-FU 系抗癌剤を投与した初発口腔癌 58 例で初回政権時の DPD および TS の発現を評価した。さらに初

回治療後も 5-FU 系抗癌剤を投与したが再発転移した症例については再度評価を行った。その結果について報告する。

P2-20.

ラット NASH モデルにおける GGA (Geranylgeranyl acetone) の肝保護作用について検討

(大学院三年・内科学第四)

○ムニル・ルシャテ

(内科学第四)

宮原 健夫、廣川 富彦、森安 史典

【背景および目的】 GGA は安全にストレス蛋白質を誘導する非環状テルペノン化合物である、GGA はストレス環境下の臓器内で直接熱ショック転写因子を活性化し HSP70 を誘導する働きがある。今回の研究では GGA 前処値により NASH における肝細胞での HSP70 の誘導と肝機能障害、肝繊維かの進展抑制作用について検討した。

【材料と方法】 wistar 系雄性ラットを用いた。ラット NASH モデルはコリン。メチオニン欠乏食 (MCDD) 投与ラットを作成し 8 週目で実験を行った。4 群を設定して Western blot analysis、病理学的検討、細胞障害の判定、血清中のサイトカイン (TNF- α 、TGF- β 、IL-6) の測定、定量 PCR などを行って比較検討した。

【結果】 MCDD 群では中心静脈周囲に壊死炎症反応を認めて中心静脈周囲からの線維の進展も見られ始めた、MCDD+GGA 群では肝小葉全体に大滴性の脂肪沈着を認め、MCDD+GGA 群では MCDD 群と比べて組織の炎症、壊死 繊維化の進展が抑制された。血清中のサイトカインは各群間で有意差が見られた。AST、ALT、LDH では有意差がなかった。

【考察】 MCDD+GGA 群では MCDD 群と比べて組織の炎症、壊死 繊維化の進展の抑制されることが認められた。GGA 投与群より control 群と比べて TGF- β 1 が上昇した。今回コリン。メチオニン欠乏食の影響がありまして ALT、AST の MCDD-CONTROL 群と MCDD-GGA 群で有意差がなかった。MCDD において GGA の HSP70 蛋白質の誘導する作用を確認した。

【結語】 GGA は肝細胞においても胃粘膜細胞と同様に HSP70 を誘導しその作用を介して脂肪肝による肝炎症、壊死 繊維化の進展が抑制され、肝細胞傷害防ぐ