

**【目的】**

Tominaga らによって線維芽細胞の増殖過程で誘導される遺伝子としてクローニングされた ST2 gene は、インターロイキン 1 レセプター (interleukin-1 receptor; IL-1R) ファミリーに属し、その遺伝子産物には分泌型 (soluble ST2)、膜貫通受容体型 (ST2L) が知られる。ST2 は、生体の様々な免疫応答 (T-cell response, macrophage-dependent inflammation 等) に関与していることが知られているが、機能の詳細は未だ明らかでない。心血管系においては、急性心筋梗塞、うっ血性心不全において血清分泌型 ST2 と予後の関連が報告されている。本研究は、炎症性サイトカインなどが病態に関与している心血管系疾患において、ST2 の発現が何らかの役割を演じているかを検討した。

**【方法・結果および考案】**

## 1) 培養細胞における ST2 の発現

これまでの研究で、ST2 が心筋細胞でも発現し、機械的伸展刺激や IL-1 などの刺激にて発現誘導されることを報告した。血管系の細胞における ST2 の発現を検討するため、ヒト大動脈血管内皮細胞 (hEC)、ヒト血管平滑筋細胞 (hSMC) に各種の刺激を行い、培養上清中の分泌型 ST2 濃度を ELISA にて検討した。

IL-1 $\beta$  (10ng/mL)、phorbol ester (PMA 200 nM) で刺激した hEC において、培養上清中の分泌型 ST2 濃度は有意に上昇した。一方、TNF- $\alpha$  (20ng/mL) 刺激においては、hEC からの有意な ST2 分泌促進は見られなかった。また、hSMC においては、今回行った刺激において、分泌型 ST2 の有意な上昇は認められなかった。この結果から、心血管系疾患において、血管内皮細胞が ST2 のソースとなり得ることが示唆された。

## 2) 急性大動脈解離患者における ST2 の発現

大動脈疾患における ST2 の発現を検討するため、当院に入院した Stanford B 型の急性大動脈解離の症例 (n=6) より経時的に血液サンプルを採取し、血清 ST2 濃度を ELISA にて測定した。半数の症例において、発症 24 時間後の血清 ST2 濃度の上昇がみられた。今後、症例数を増やし、重症度 (解離の範囲など)、CRP など

他のマーカーとの相関について検討を進める予定である。

## 3) 急性心筋梗塞患者における ST2 の発現

これまでの研究で、急性心筋梗塞患者の血清 ST2 濃度が、発症約 12 時間から 24 時間をピークに一過性に上昇すること、ST2 レベルが 30 日後の死亡率および心不全発症の独立した予測因子であったことを報告したが、ST2 のソースは明らかではない。心筋細胞以外からの発現の可能性として、末梢の血球細胞が ST2 のソースとなり得るかを検討するため、末梢単核細胞を分離・培養し、培養上清中の ST2 濃度を ELISA にて測定した。当院の急性心筋梗塞患者においても、血清 ST2 濃度が一過性に上昇することが確認されたが、検討した培養上清サンプルにおいては、いずれも ST2 濃度は測定感度以下であり、末梢単核細胞が主要ソースである可能性は否定的であった。

**【結語】**

心血管系のさまざまな疾患において、ST2 の発現亢進が認められた。血管内皮細胞においても、炎症性サイトカインにより ST2 の発現誘導が見られ、病態への関与が示唆された。ST2 の特異的リガンドは不明であったが、最近 IL-33 と命名された新たなサイトカインがリガンドである可能性が報告され、ST2 の機能がさらに解明されることが期待される。今後も、心血管系疾患における ST2 の役割について解析を進めていきたい。

**急性期離脱後に発症する超低出生体重児の重篤な循環不全の病態の解明**

小児科病院助手 矢田ゆかり、高橋尚人、  
本間洋子、尾仲達人、桃井真里子

**【目的】** 近年、急性期を過ぎた生後 1 ヶ月前後の超低出生体重児 (出生体重 1000 g 未満) に、突然、乏尿、浮腫、低血圧、低ナトリウム血症を伴う循環不全を認める症例 (いわゆる超低出生体重児の晩期循環不全) の報告が散見される。この循環不全の病態として、ストレスに対して充分量のステロイドが産生できない副腎機能低

下状態によって発症するという報告を始め、様々な推測がなされている。しかしながら、対象が1000 g未満の超低出生体重児であり、十分な内分泌学的検討はなされておらず、その病態は未だ不明である。本研究では、検体が微量で測定できるRIA法を用いることで、超低出生体重児のホルモン値のreference valueを作成し、本病態の解明につなげることを目標とした。

【対象・方法】2006年7月までで、上述の循環不全を呈した児3例（各々、在胎期間23週5日出生体重554 g、在胎期間26週3日出生体重936 g、在胎期間24週0日出生体重546 g）、循環不全には陥らなかった超低出生体重児7例、極低出生体重児3例の計13例（在胎 $27 \pm 2.8$ 週、出生体重 $860 \pm 314$  g）を研究対象とした。これらの症例で血清・尿中電解質、尿量、体重、血圧を測定する一方、血清ACTH、血清コルチゾル、血清アルドステロン測定を行った。血清ホルモンは朝7時に同一検者が踵部採血で採取し、 $-20^{\circ}\text{C}$ で保存後RIA法にて測定した。

【結果】在胎期間の短い症例の急性期では尿中Na排泄が増えており、血清Naを維持するためにNa総投与量を増量する必要がある。アルドステロン値はこれまでの正期産新生児の報告に比して高い傾向にあった。しかし尿中Na排泄とアルドステロンを同時に測定し得た症例が少なく、両者の間に相関を見いだすことは困難であった。

循環不全に陥らなかった10症例では、血清コルチゾル値は、これまでの早産児の報告と比して、むしろ高値を示していた。血清ACTHは5~12 pg/mlを示していた。

循環不全を呈した例においても血清コルチゾルの低下は見られなかったが非発症例に比して低下しており、血清ACTHも低値を示していた。

【考察】今回の検討では、循環不全を呈した児においてACTHの上昇が少なく、下垂体の機能不全が背景にあることが推測された。

これまでのホルモン値の報告は在胎週数の経過した早産児を対象としており、今後も症例を追加し超早産児のreference valueを作成の上、さらに検討を続ける必要がある。

## hMLH1メチル化陽性大腸癌高危険群拾い上げ診断マーカーの開発に関する研究

外科学一般外科学部門助手 宮倉 安幸

（目的）ミスマッチ修復遺伝子のひとつであるhMLH1プロモーター領域のメチル化は非遺伝性マイクロサテライト不安定性陽性（MSI）大腸発癌に密接な関係を有している。我々は以前にhMLH1プロモーター領域のメチル化をプロモーター広範に解析することによりメチル化プロファイルを作成し大腸発癌への関与を明らかにした（Gastroenterology 2001；Genes Chromosome Cancer 2003）。その結果では、メチル化プロファイルはプロモーター全域にメチル化を認めhMLH1遺伝子機能を消失しMSI陽性を引き起こす全メチル化（全大腸癌中10%）と、プロモーター上流に限局、遺伝子機能に影響を及ぼさない部分メチル化（全大腸癌中30%）に分類可能であった。さらに全メチル化の3割では、正常粘膜にも部分メチル化を有しており、部分メチル化は早期発癌イベントでイニシエーションの役割をもち、一部は全メチル化へと進むと考えられた。今回、hMLH1プロモーター領域内の一塩基置換（SNP：rhMLH1-93（A/G））に着目し、メチル化発生への関与を明らかにしhMLH1メチル化陽性大腸癌高危険群の拾い上げマーカーへの可能性について検討した。

（方法）①日本人（当院外科手術症例）およびカナダ人大腸癌検体（カナダマギール大学外科手術症例）におけるrhMLH1-93（A/G）の解析はPCR-SSCP法およびdirect sequence法にて、メチル化の解析はBisulfite PCR-SSCPおよびMethylation specific-PCR法にて解析を行った②Gel shift assay法によりrhMLH1-93（A/G）のアレルの違いによる転写因子や蛋白の結合の違いの解析を行った。③rhMLH1-93を含む近傍のSNPの解析はPCR-SSCP法にて行いハプロタイプを決定しメチル化への関与について解析を行った。

（結果）①日本人およびカナダ人初発大腸癌切除検体におけるrhMLH1-93（A/G）とメチル化の解析では、日本人大腸癌210例（J群）とカナダ人大腸癌149例（K群）でのメチル化の頻度は