

構築されることが知られている。カドヘリンが機能するためには β -カテニンと α -カテニンによる裏打ちが必須である。これまでに私は Cdc42 と Rac1 の標的蛋白質 IQGAP1 が β -カテニンに直接結合し、 α -カテニンをカドヘリン/カテニン複合体から解離させることによりカドヘリン接着を負に制御することを明らかにしている。今回、私は Cdc42 と Rac1 が IQGAP1 の機能をどのように制御しているかについて解析を行った。

活性型 Cdc42 と Rac1 は IQGAP1 の β -カテニンへの結合を著しく阻害した。一方、不活性型 Cdc42 と Rac1 は IQGAP1 の β -カテニンへの結合に対し影響を及ぼさなかった。また、活性型 Cdc42 存在下では IQGAP1 を過剰発現させてもカドヘリンを介した接着力は弱まらなかった。したがって、Cdc42 と Rac1 は IQGAP1 の β -カテニンへの結合を阻害することにより、IQGAP1 の機能を阻害し、細胞間接着を正に制御していると考えられる。

2. Axin directly interacts with plakoglobin and regulates its stability

(Axin はプラコグロビンと結合し、その安定性を調節する)

児玉真也(生化学第一)

β -catenin は Wnt シグナル伝達系の構成因子で発生・分化・細胞増殖に関わっており、Axin により安定性を調節されている。 β -catenin と高い相同性を持つ plakoglobin も Wnt シグナル伝達系に関与するが、その詳細は明らかでない。私は本研究において、Axin による plakoglobin の安定性制御機構の解析を行った。Axin と plakoglobin は COS 細胞、SW480 細胞内で複合体を形成し、その結合部位は β -catenin とほぼ同じであった。そして Axin と plakoglobin の結合は β -catenin によって阻害された。また GSK-3 β による plakoglobin のリン酸化は Axin 存在下で促進された。さらに SW480 細胞に Axin を導入すると細胞質の β -catenin および plakoglobin の分解が促進された。以上より plakoglobin は Wnt シグナル伝達系の負の調節因子 Axin により、GSK-3 β によるリン酸化が促進され、その安定性が制御されていることが明らかとなった。

3. Protein expression of cell cycle regulator, P27Kip1, correlates with histopathological grade of non-Hodgkin's Lymphoma

(細胞周期制御蛋白である P27Kip1 の発現は悪性

リンパ腫の悪性度と相関する)

久藤しおり(原医研・分子細胞遺伝)

サイクリン依存キナーゼ抑制因子と B 細胞性非ホジキンリンパ腫の組織学的悪性度との関係を明らかにするために、56名の患者リンパ節での p27, サイクリン D1, サイクリン E の発現をウェスタンブロット法および免疫蛍光組織染色法にて検討した。P27 の発現量は低悪性度群では93%の症例で高値を示し、中悪性度群では50%の症例で高値を示し、高悪性度群ではすべての症例で低値を示した。p27 の発現量と組織学的悪性度には強い相関が見られた ($p < 0.01$)。患者生存率を検討した結果、p27 発現量の低下は短い予後と相関することがわかった。サイクリン D1 はマントル細胞性リンパ腫と高悪性度群で高値を示した。サイクリン E は31症例中18名で極僅かしか発現されていないことがわかった。サイクリン E の蛋白発現と悪性度には相関はなかった。これらの結果より p27 蛋白の発現量は B 細胞性非ホジキンリンパ腫の補助診断および予後判定になり得ることが明らかになった。

4. Immunological properties of tumor cells genetically modified to secrete interleukin-2

(IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞の免疫学的特性)

高島郁博(原医研・腫瘍外科)

IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞の免疫学的特性について検討した。

- 1) IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞を同系マウスの皮下に接種した場合、完全に拒絶された。
- 2) ノードマウスを用いた同様の実験では、腫瘍形成が認められ、拒絶されなかった。
- 3) IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞を同系マウスの腹腔内に接種した場合、予後の延長が認められたが、拒絶には至らなかった。
- 4) IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞に放射線を照射した場合、腫瘍原性は完全に消失したが、IL-2 分泌は少なくとも5日間は保たれていた。
- 5) 放射線照射 IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞を親株投与前後に同系マウスの腹腔内に接種した場合、予後の延長が認められた。
- 6) 放射線照射 IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞で免疫されたマウス脾細胞には、親株に対して傷害性を有する効果細胞の誘導が認められた。以上より、IL-2 遺伝子導入腫瘍細胞は有意な免疫原性を有し、新しい癌免疫療法の一つと成る可能性が示唆された。

5. Inhibitory Effects of a Lecithinized Superoxide

Dismutase on Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis in Mice

(マウスブレオマイシン肺線維症モデルに対するレシチン化 SOD の線維化抑制効果)

玉川 孝太郎 (内科学第二)

本研究では、新たに開発されたレシチン化 Superoxide dismutase (PC-SOD) の肺線維症治療薬としての可能性を検討するため、BLM 腹腔内投与によるマウス肺線維症モデルに PC-SOD, mPSL を投与し、肺組織所見スコア、肺組織中 hydroxyproline 量、BAL 所見、RT-PCR 法による BAL 細胞の mRNA 発現量を測定した。その結果、PC-SOD 1 mg 投与群で有意な線維化抑制効果が認められたが、PC-SOD 10 mg 投与群、mPSL 投与群では有意な効果は認められず、併用投与によっても付加効果は認められなかった。BAL 細胞の検討では、PC-SOD 投与群に総細胞数の減少と好中球、リンパ球比率の低下を認め、PC-SOD 投与群、mPSL 投与群に IL-1 β 、PDGF-A mRNA 発現の抑制が認められた。とくに PDGF-A の発現は PC-SOD 1 mg 投与群において他群に比べ有意に抑制された。

本研究により、PC-SOD が肺線維症治療に有効である可能性とその効果機序に PDGF-A の抑制が関与している可能性が示された。

6. Association of apolipoprotein E polymorphism, lipid metabolism and insulin resistance in Japanese and Japanese-American women

(日本人および日系米人女性におけるアポ E 表現型と脂質代謝、インスリン抵抗性の関連)

渡邊 武彦 (内科学第二)

【目的】アポ E 表現型と脂質代謝インスリン抵抗性の関連が、環境因子にどのように影響されるかを検討をした。

【対象・方法】日本人女性540名および日系米人女性635名を対象にアポ E 表現型を決定した。

【結果】非糖尿病の日本人および日系米人のアポ E 表現型および遺伝子出現頻度は両群間で差を認めなかった。日本人では中性脂肪 (TG) 値はアポ E2 群で最も低値であり、アポ E4 群で最も高値であった。TG 値はアポ E4 群が最も高値を示し、E2 群でも高値を示した。日本人と日系米人で FIRI 値はアポ E 表現型間で有意な差異を認めなかった。日本人においては average effect は $\epsilon 4$ allele のみで TG 値を増加させた。一方日系米人においては $\epsilon 4$ allele と $\epsilon 2$ allele で TG 値を増加させた。日系米人の E2 群では FIRI 値は TG 値と有意な関連が認められなかった。

【考察】 $\epsilon 2$ allele と高 TG 血症の間にはインスリン抵抗性増強の他に果糖過剰摂取などの食事因子、閉経後の女性ホルモンの状態といった因子が介在していると考えられた。

7. 耐糖能低下の動脈硬化に及ぼす影響に関する検討

井上 典子 (内科学第二)

1985から97年までに当所で経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を施行した9,268例を対象に大動脈脈波速度 (PWV) を動脈硬化の指標として、耐糖能低下の動脈硬化に及ぼす影響及び PWV と動脈硬化性疾患死亡の関連について検討した。

PWV 値は年齢と有意な正相関を認め、また、耐糖能低下と共に有意に上昇した。耐糖能別に PWV の関連因子をみると男女とも境界型で空腹時インスリン (FIRI) と有意に関連した。超音波断層検査で画像的に動脈硬化を評価できる頸動脈内膜中膜複合厚と PWV は有意な相関を認めた。PWV と虚血性心疾患死亡率及び脳血管疾患死亡率の関連は、両疾患ともに年齢を調整した Δ PWV が上昇するにつれ高率となった。

PWV は動脈硬化の指標として有用であった。動脈硬化は軽度の耐糖能低下時よりすでに進展しており、これを予防するには早期からのライフスタイルの適正化による耐糖能の改善が重要である。

8. Pathogenesis of cleft palate in mouse embryos exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD).

(2, 3, 7, 8 四塩化ジベンゾパラジオキシン (TCDD) 曝露マウス胚子の口蓋裂誘発機序)

高木 敏男 (耳鼻咽喉科学)

2, 3, 7, 8 四塩化ジベンゾパラジオキシン (TCDD) は、マウス胎児に口蓋裂を誘発し、それは口蓋突起内側縁上皮細胞 (MEE) の細胞死が抑制されるためとされてきた。本研究では、癒合前後の時期の MEE と口蓋突起間葉細胞の細胞動態を BrdU 法、TUNEL 法を用い観察した。また二次口蓋突起の発達の指標として、挙上させた後の二次口蓋突起間の距離を測定した。結果としては、細胞の増殖はむしろ早期に低下していること、MEE の細胞死は予定時期にみられることが明らかにされ、癒合前の TCDD 投与群での間葉細胞における BrdU 陽性率の低下、および二次口蓋突起間距離の開離がみられた。これは従来の仮説とは相違して TCDD 投与により二次口蓋突起の発達、挙上は阻害されることを示した。これらの所見から TCDD 投与に