

広島大学医学集談会

(平成12年1月6日)

—学位論文抄録—

1. Expression of full-length NBS1 protein restores normal radiation responses in cells from Nijmegen breakage syndrome patients

(ナイミーヘン染色体不安定症候群患者細胞における放射線損傷応答異常は完全長 NBS1 タンパクの発現により正常化する)

伊 東 淳 (放射線医学)

【目的】 NBS 原因遺伝子 *NBS1* の患者細胞での役割について *NBS1* タンパクを NBS 患者細胞内で発現させ放射線に対する細胞応答について解析した。

【方法】 *NBS1* cDNA を患者細胞に導入, 単離した。放射線感受性はコロニー法を用いて解析した。ウエスタンブロットと免疫染色を用い, *NBS1* タンパク発現の確認と放射線照射後の局在変化の解析を行った。細胞周期の変化の解析にはフローサイトメトリーを用いた。

【結果と結論】 *NBS1* cDNA 導入細胞は *NBS1* タンパクを高発現し, 正常細胞と同等レベルまで放射線感受性が回復した。放射線照射後に核内 *NBS1* タンパクのフォーカス形成を認めた。*NBS1* cDNA 導入細胞では正常細胞と同様の細胞周期変化を示すようになった。*NBS1* タンパクの発現により NBS 患者細胞の放射線応答に関する諸形質が正常化することから *NBS1* が NBS の原因遺伝子であることを機能的に証明した。

2. Plasma membrane recruitment of RalGDS is critical for Ras-dependent Ral activation

(Ras による Ral の活性化における RalGDS の細胞膜への局在の重要性)

松 原 賢 治 (内科学第一)

低分子量 GTP 結合蛋白質 Ras の標的蛋白質 RalGDS による低分子量 GTP 結合蛋白質 Ral の活性化機構について解析した。NIH3T3 細胞で Ras は細胞膜に, Ral も細胞膜に存在した。RalGDS は細胞質に認められたが, Ras と共に発現させると RalGDS は細胞膜に移動した。K-Ras の C 末端の膜移行シグナルを付加した RalGDS-CAAX は Ras 非存在下に細胞膜上に認

められた。細胞内で RalGDS は活性型 Ras 依存性に Ral を活性化したが, RalGDS-CAAX は活性型 Ras の非存在下に Ral を活性化した。Ras の結合のみでは RalGDS 自体の活性は変化していなかった。

以上より, 細胞膜上の Ras の活性化に伴って細胞質の RalGDS は細胞膜に移動して Ras と結合し, 細胞膜上の Ral を活性化することが示され, RalGDS の細胞膜への移動が Ral の活性化に必要な十分であることが明らかとなった。

3. Familial primary biliary cirrhosis in Hiroshima

(広島県における原発性胆汁性肝硬変の家族内集積についての検討)

辻 惠 二 (内科学第一)

PBC における環境および遺伝的要因との関わりを明らかにするために1988年から1997年の間に広島県に登録された PBC 156例について家族内集積例を検討した。方法 1. 家族内集積例の疫学的調査 2. 臨床像 3. HLA タイピング 4. AMA の発現パターンを Western immunoblot 法および ELISA 法にて測定した。成績: 1. a. PBC の家族歴のある人は5.1%の頻度で発症のリスクがあり, 一般の頻度 (0.0054%) に比べ944倍であった。b. 地理的や水系に明らかな要因は見つからなかった。2. 第2世代の年齢は33.4±10.8歳と一般の PBC 55.6±12歳に比べ若く, 子は親より進行した stage を呈していた。3. HLA タイピングは家族内発症例に特徴的なものは無かった。4. AMA の発現パターンでは同一家族内発症の PBC においても, AMA の対応抗原は異なるが, HLA の一致が高い症例においては同型の発現型が認められた。

4. Expression of the angiogenic factors in human gallbladder lesions

(ヒト胆嚢病変における血管新生因子の発現)

1. Expression of vascular endothelial growth factor in human gallbladder lesions

(ヒト胆嚢病変における血管内皮増殖因子の発現)

2. Expression of platelet-derived endothelial cell