

重増加と血清コルチコステロンの抑制およびセロトニン (5-HT)-2A 受容体数の増加に影響を及ぼすことなく、中枢神経系の 5-HT-2A 受容体を介する行動である (±) 1-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-2-amino-propane hydrochloride 誘発性 wet-dog shake の機能亢進を正常化させた。ECS は 5-HT-2A 受容体を up-regulation させると報告されてきたが、本研究において、ECS は Dex による 5-HT-2A 受容体機能亢進を正常化させることが明らかとなり、抗うつ薬慢性投与による 5-HT-2A 受容体の down-regulation と同方向の作用を示すことが初めて明らかにされた。

#### 10. Effect of lithium carbonate on the enhancement of serotonin 2A receptor elicited by dexamethasone

(セロトニン 2A 受容体機能亢進モデルラットに及ぼす炭酸リチウムの影響)

日 域 広 昭 (神経精神医学)

感情障害で想定されているセロトニン (5-HT) 2A 受容体機能亢進という異常状態に対する炭酸リチウム (Li) の影響を検討することを目的に、デキサメタゾン (Dex) と Li を 14 日間連続投与し、主に 5-HT<sub>2A</sub> 受容体結合実験、5-HT<sub>2A</sub> 受容体関連行動実験を行った。Dex 処置により 5-HT<sub>2A</sub> 受容体の密度、機能ともに増加しており 5-HT<sub>2A</sub> 受容体機能亢進モデルと考えた。健常ラットにおいて Li 処置は 5-HT<sub>2A</sub> 受容体の密度、機能に影響を及ぼさなかったが、5-HT<sub>2A</sub> 受容体機能亢進モデルラットに対して、Li 処置は 5-HT<sub>2A</sub> 受容体密度を減少させることなくその機能を抑制した。Li は Dex 処置による HPA axis の機能異常に対して影響を及ぼさなかったことから、Li は Dex による 5-HT<sub>2A</sub> 受容体機能の病的状態を正常化するが、その作用点は受容体以降に存在することが推測された。

#### 11. On site of grayanotoxin in domain 4 segment 6 of rat skeletal muscle sodium channel

(ラット骨格筋ナトリウムチャンネルのドメイン 4 セグメント 6 におけるグラヤノトキシンの作用部位について)

木 村 隆 広 (生理学第一)

グラヤノトキシンの作用部位が、ラット骨格筋 Na<sup>+</sup>チャンネル ( $\mu 1$ ) の D4S6 内にあるかどうかを、点突然変異体を作製し、HEK293 細胞にトランスフェクションを行い、全細胞記録法にてパッチクランプを用いて調べた。GTX は I1575A と Y1586A では修飾作用をほぼ示さず、F1579A では作用を強く示した。

F1579K と Y1586K では修飾作用をほぼ示さなかった。アラニンへの置換の結果からは、GTX が I1575 と Y1586 には直接作用を及ぼすが、F1579 では側鎖が短くなったため、GTX が結合部位に辿り着き易くなり、作用を強く示したと思われた。以上より、D4S6 内の I1575, F1579, Y1586 は GTX の作用部位であり、作用部位決定にはリシンよりアラニンへの置換のほうが有用である。バトラコトキシンの作用部位は I1575, F1579 とされているが、GTX とは完全には一致しない。

#### 12. Microsatellite instability in squamous cell carcinomas and dysplasias of the esophagus

(食道癌および食道異型上皮における遺伝子不安定性の検討)

香 川 佳 寛 (原医研・腫瘍外科)

本研究は食道癌の悪性度と Microsatellite instability (MSI) の関係、また MSI と carcinogenesis の関係を検討することを目的とし、食道扁平上皮癌 41 例、食道 dysplasia 41 病変について MSI の有無とその意義について検討した。食道癌では 41 例中 17 例 (42%) で MSI を認めたが、MSI の有無と臨床病理学的因子とは有意な関係を認めなかった。食道 dysplasia では、mutator phenotype で 27 病変中 21 病変 (78%), non-mutator phenotype で 17 病変中 5 病変 (29%) で MSI 陽性であった。食道 dysplasia で MSI 陽性であったマイクロサテライト領域は、必ずしも primary cancer と一致せず、また病変ごとに異なる場合も認められた。以上より MSI は食道癌の悪性度を反映するものではなく、発癌過程の早期イベントとして関与する可能性が示唆され、dysplasia は軽度異型の状態ですでに MSI 陽性のものが存在するため、癌の発生母地として重要であることが示唆された。

#### 13. 虚血性心疾患死亡関連因子としての微量アルブミン尿の意義に関する研究

原 田 寿 子 (内科学第二)

広島原対協健康管理センターにおける 75 g 糖負荷試験被験者を対象とし、微量アルブミン尿 (MAU) の陽性化に関する因子、MAU 陽性と虚血性心疾患死亡との関連について検討した。

耐糖能別に臨床像をみると、MAU (+) 群は MAU (-) 群に比し、糖尿病群では、年齢、HbA1c、FPG、2 時間血糖、SBP、DBP、BMI、総コレステロール、トリグリセライド、 $\Delta$ PWV が有意に高値であった。

糖尿病群では登録時、年齢、FPG、高血圧、BMI が