

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-HT2A 受容体結合実験、5-HT2A 受容体関連行動実験を行った。Dex 処置により 5-HT2A 受容体の密度、機能ともに増加しており 5-HT2A 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-HT2A 受容体の密度、機能に影響を及ぼさなかったが、5-HT2A 受容体機能亢進モデルラットに対して、Li 処置は 5-HT2A 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-HT2A 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

MAU の陽性化に関連する有意な因子であった。また、糖尿病群では、年齢、FPG 上昇量が MAU の陽性化に有意に関連していた。

糖尿病群において MAU (+) 群は MAU (-) 群に比し虚血性心疾患死亡率が有意に高率であり、糖尿病群において虚血性心疾患死亡に関連する因子は、年齢、性、FPG、MAU であった。

以上より糖尿病では MAU が虚血性心疾患死亡の関連因子となりうると考えられた。

#### 14. 生活習慣が骨密度に及ぼす影響に関する疫学的研究

藤田 恵子 (内科学第二)

本研究は中高年期の受診者を対象に生活習慣が骨密度に及ぼす影響を検討した。

対象は40歳以上の16,735人であり、平均年齢は64.5歳であった。

1. 中高年期においても特に女性は、乳製品の摂取群、運動群、飲酒群で、摂取しない、運動を行わない群に比較して骨密度は高値であった。

閉経後では初潮年齢が早く、初潮から閉経期間が長いほど高値であった。

2. 複数回受診した女性2,845人での縦断的検討では、閉経早期の生活習慣の良い群で骨密度の変化率は低くなった。

#### 15. A single nucleotide polymorphism of dopamine transporter gene is associated with Parkinson's disease

(ドーパミントランスポーター遺伝子多型とパーキンソン病の相関について)

森野 豊之 (内科学第三)

今回われわれはパーキンソン病の発症要因として環境因子と遺伝的因子の両方に関与するものとしてドーパミントランスポーターの多型を解析した。対象としては年齢、性別を合わせた日本人の孤発性パーキンソン病患者172名と正常対照132名を用い、検体としては白血球から分離したゲノムを用いた。多型の同定には直接塩基配列決定法と一本鎖 DNA 高次構造多型を用い、いずれの方法でも全翻訳領域を含むようにエクソン2から15までを検索した。多型の頻度は dot blot hybridization により解析し、統計解析には  $\chi^2$  検定を用いた。その結果エクソン9 (1215A/G) と15 (1898T/C) に多型を認めたが、いずれもアミノ酸配列を変えなかった。両群での頻度を比較したところ、正常対照群では患者群より 1215G が有意に多かった。

この結果から 1215G がパーキンソン病になりにくいことに相関していることが示された。

#### 16. Cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA expression levels in normal lung tissues and non-small cell lung cancers

(正常肺および非小細胞肺癌組織における COX-2 遺伝子発現の検討)

落合 麻里 (内科学第二)

【目的・方法】COX は PG 合成における律速酵素であり、COX-1 と COX-2 に分類される。近年 COX-2 の大腸癌における発癌過程への関与が報告され、また様々な癌においても COX-2 の高発現が示されている。本研究では、非小細胞肺癌29症例の剖検より得られた67検体を、RT-PCR 法を用いて COX-2 の遺伝子発現を比較検討した。

【結果】腺癌および扁平上皮癌は共に、正常肺組織に比べ COX-2 の有意な高発現を認めた。腺癌の分化度では、低分化腺癌が中分化腺癌に比べ高発現を示し、原発巣とリンパ節転移巣での発現に差は認めなかった。

【結語】1) 非小細胞肺癌において、COX-2 の発癌過程への関与が示唆され、今後 COX-2 を標的とする COX-2 阻害剤を用いた治療の可能性を示すものと考えた。2) 予後不良と考えられる低分化腺癌で COX-2 の高発現を認め、COX-2 の発現は肺癌の悪性を示す一つの指標になりうることが示唆された。

#### 17. 日本人及び日系人における fatty acid binding protein-2 遺伝子 codon54 変異とインスリン抵抗性に関する検討

小田 清 (内科学第二)

腸管からの FFA の吸収にあずかる蛋白である fatty acid binding protein-2 (以下 FABP2) 遺伝子の codon54 のアラニン (以下 A) からスレオニン (以下 T) への変異とインスリン抵抗性との関連が注目されている。この関係に環境因子 (生活習慣) が影響する可能性について、遺伝的にはほぼ同一で生活習慣の異なると思われるハワイ在住日系人と広島在住日本人とにおいて検討した。

1) FABP2 codon54 の A, T を含んだ allele の頻度は日系人、日本人ともに同程度であり、他の報告によるピマインディアン、白人における頻度ともほぼ同程度であった。

2) FABP2 遺伝子多型により AA 群, AT 群, TT 群の3群に分けて検討したところ、日本人においてはイ