

広島大学医学集談会

(平成13年1月4日)

—学位論文抄録—

1. A Novel β -Catenin-binding Protein Inhibits β -Catenin-Dependent Tcf Activation and Axis Formation

(β -カテニン依存性の Tcf の活性化と体軸形成を阻害する新規 β -カテニン結合蛋白質の同定)

坂本 郁夫 (眼科学)

β -カテニンは Wnt シグナル伝達系に關与する蛋白質の一つである。 β -カテニンは Wnt シグナルにより、安定化して細胞質から核に移行し、Tcf と複合体を形成して、標的遺伝子の転写を促進する。私共は β -カテニンと結合する新規蛋白質 Duplin (axis duplication inhibitor) を単離した。Duplin は749アミノ酸からなり、ラットの各組織に発現が認められた。免疫組織化学法と生化学的分画法により Duplin は核に存在することが確認された。Duplin のC端側に塩基性アミノ酸の集合部位があり、これが核移行シグナルと考えられた。Duplin は β -カテニンの安定性に影響せず、 β -カテニンのアルマジロリピートに直接結合して、 β -カテニンと Tcf の結合を阻害した。さらに Wnt 依存性および β -カテニン依存性の Tcf の活性化を阻害した。アフリカツメガエル胚に Duplin を注入すると体軸形成と β -カテニン依存性の二次体軸形成が抑制された。紫外線照射された胚の腹側化を β -カテニンは抑制するが、Duplin はこの β -カテニンの作用を阻害した。また、 β -カテニン依存性の *Siamois* の発現を抑制した。以上の結果から、Duplin は核内で Wnt のシグナルを抑制的に制御する因子であることが明らかになった。

2. Is Communication to Endocardium Necessary for Angiogenesis in Transmyocardial laser revascularization?

(トランスマイオカルディアル・レーザー・リバスキュラリゼーションにおける血管新生に左室よりの血流は必要か?)

柴村 英典 (外科学第一)

Transmyocardial laser revascularization (TMLR) に

よる狭心症状の改善の機序は明らかになっていない。しかし、TMLR により形成された channel 周囲に血管が新生されることが明らかになってきた。

この channel 内の血流と血管新生の関係を明らかにするために、心外膜より左室腔に貫通させた Transmural channel (TMC) と心外膜側から左室心筋内に盲端とした Non-transmural channel (NTMC) 作製し、周囲の血管密度を比較した。また心外膜側心筋と心内膜側心筋で channel 周囲の血管密度を比較した。

この結果、TMC 群の方が NTMC 群に比し、channel 周囲の血管密度が有意に高く、また心外膜側心筋に新生血管が多い事が示された。

TMLR 後の血管新生において、短期的であっても心筋内に血液が誘導されることが機序の一つであると考えられた。

3. Geranylgeranylacetone, a heat shock protein inducer, prevents primary graft non-function in rat liver transplantation

(ヒートショック蛋白誘導剤であるゲラニルゲラニルアセトンによる初期移植臓器機能不全の抑制について；ラット肝移植モデルを用いた検討)

札幌 保宏 (外科学第二)

【目的】Heatshock proteins (HSPs) の誘導は虚血再灌流障害抑制方法として有効である。抗潰瘍薬である Geranylgeranylacetone (GGA) がラット胃粘膜において HSPs を誘導し潰瘍形成を抑制することが報告された。今回、GGA による肝 HSPs の発現を検討し、温阻血再灌流障害に対する抑制効果を検討した。

【方法】ドナーラットに Vehicle, GGA を投与し、温阻血を加え同所性肝移植を行い検討した。

【結果】GGA 投与により1週間生存率は有意に改善し、灌流排液中肝逸脱酵素および肝移植後の TNF- α も有意に抑制されていた。肝病理学的所見でも GGA 投与群で肝細胞障害が著明に抑制されていた。さらに肝 HSPs の発現は、GGA 投与量依存的に増強していた。

【結論】GGA の経口投与は肝 HSPs を誘導し、移植後肝機能不全の発生を著明に抑制することが可能で