

3. Inhibition of Wnt signaling pathway by a novel Axin-binding protein

(新規 Axin 結合蛋白質は Wnt シグナル伝達経路を抑制する)

角 舎 学 行 (外科学第二)

Wnt のシグナルは、Frizzled レセプターから Dvl, GSK-3 β , β -カテニン, TCF へと伝えられ、遺伝子発現を介して初期発生や細胞の増殖・分化を制御する。Axin は、GSK-3 β や β -カテニン, APC (adenomatous polyposis coli), Dvl と複合体を形成し、GSK-3 β による β -カテニンのリン酸化と分解を促進する。私共は、Wnt シグナル伝達経路における Axin の役割をさらに明らかにするため、Axin と結合する新規蛋白質を見出し、Axam (Axin-associating molecule) と命名した。COS 細胞内では Axam と Axin は複合体を形成した。また、Axam は Axin の 508-620 アミノ酸残基を含む領域と直接結合したが、この領域には Dvl も結合した。その結果に一致して、Axam は細胞内で Axin と Dvl の結合を阻害した。SW 480 細胞に Axam を発現させると、細胞内の β -カテニンが減少した。アフリカツメガエル初期胚を用いた実験では、Axam は Wnt-8 依存性の二次体軸誘導を抑制した。以上より、Axam は Axin と Dvl の結合を阻害することにより、 β -カテニンの分解を促進し Wnt シグナルを抑制することが示唆された。

4. DNA 二本鎖切断修復遺伝子 MRE11 の構造的多様性

大 成 亮 次 (外科学第二)

MRE11 は DNA 二本鎖切断の修復に重要な役割を果たす。その機能低下型変異は毛細血管拡張性失調症様の病態を有する人で発見されている。MRE11 は乳癌抑制遺伝子産物 BRCA1 と蛋白質複合体を形成する。それゆえに、その機能解析はゲノム不安定性と腫瘍発生の関係を考えるうえで重要である。MRE11 の構造の多様性に関しての報告があるため、詳細な構造解析が必要とされている。そのため、私は正常単核球と乳癌由来の MRE11 全コード領域の塩基配列を決定した。その結果、エクソン 4 に 4 塩基対の欠損を有する異常転写産物を発見し、それが乳癌に特異的に発現していることを見出した。また、エクソン 16 をもたない転写産物が報告されているが、それは同定できず、エクソン 16 を有するものが優勢に発現していることを見出した。さらに、最初の報告とは異なる終止コドンが正しいものであると結論した。これらの結果は MRE11 の機能解析に貢献するものである。

5. Evaluation of flash echo imaging of the canine gastrointestinal tract

(消化管における経静脈超音波造影剤投与下のフラッシュエコーイメージング法についての検討)

吉 田 成 人 (内科学第一)

消化管における超音波造影剤投与下のハーモニックフラッシュエコーイメージング (harmonic FEI) 法について検討した。ビーグル成犬 5 匹に、超音波造影剤を静注し、胃壁及び小腸壁の harmonic FEI 法を試みた。次に消化管血流を減少させるニコチンを 10 分間投与し、投与直前と投与終了後 10 分後に harmonic FEI 法を行い Primary image と Secondary image のエコー強度を求め、その差の area under the curve (AUC) を求めた。全ての対象の胃および小腸壁は harmonic FEI 法にて造影効果を認めた。ニコチン投与直前と比較して投与終了後の AUC は有意な差を持って減少した。以上より超音波造影剤を用いた harmonic FEI 法は管腔臓器である胃、小腸壁においても微小血流の映像化を可能とし、消化管壁内血流動態を測定する非侵襲的な機能検査手技となりうることを明らかにした。

6. The vasodilatory effect of magnesium on coronary artery in humans

(マグネシウムのヒト冠動脈拡張作用)

Magnesium causes nitric oxide independent coronary artery vasodilation in humans

(マグネシウムは一酸化窒素非依存性にヒト冠動脈を拡張させる)

The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina

(冠攣縮性狭心症患者におけるマグネシウムの冠攣縮抑制効果)

寺 川 宏 樹 (内科学第一)

マグネシウム (Mg) のヒト冠動脈拡張作用として、Study 1: Mg の冠動脈拡張機序に一酸化窒素 (NO) が関与しているか、Study 2: 冠攣縮性狭心症 (VSA) 患者において Mg 投与により冠攣縮が抑制されるかを検討した。

Study 1: 【対象と方法】冠動脈に狭窄を認めない 17 例に、NO 合成酵素阻害剤の N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) 投与前後で硫酸マグネシウム (MgSO₄) を左冠動脈内に投与し、冠動脈径および冠血流量を測定した。【結果】MgSO₄ 投与により冠動脈径および冠血流は増加した。L-NMMA 投与後も MgSO₄ の冠動脈拡張反応は変化しなかった。【結語】