

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】

MgSO₄ の冠血管拡張に NO の関与は認められなかった。

Study 2: 【対象と方法】 アセチルコリン (Ach) にて冠攣縮が誘発された VSA 患者22例において, MgSO₄ を14例に, ブドウ糖を8例に静脈内投与し, 再度冠攣縮誘発を行った。【結果】 MgSO₄ 投与群のみ Ach による冠攣縮は改善した。【結語】 MgSO₄ 投与により Ach による冠攣縮は抑制された。

以上より, Mg はヒト冠動脈では NO 非依存性に冠動脈を拡張させ, 冠攣縮を予防している可能性が示唆された。

7. Effects of Angiotensin-(1-7) on Forearm Circulation in Normotensive Subjects and Patients with Essential Hypertension

(ヒト前腕血流に対するアンジオテンシン-(1-7) の効果—健常人と高血圧症患者での比較検討)

佐々木 正太 (内科学第一)

レニン-アンジオテンシン (Ang) 系から産生される Ang-(1-7) は一酸化窒素依存性に血管拡張反応を惹起し, 高血圧症の病態と関与する可能性が近年報告されている。本研究では Ang-(1-7) のヒト血管に対する効果を健常人と本態性高血圧症患者において比較検討した。

【対象と方法】 健常人8例および高血圧症患者8例を対象とした。前腕動脈内に Ang-(1-7) (10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} mol/min) を投与し, 前腕血流量変化を測定した。また一酸化窒素合成酵素阻害剤 (L-NMMA) の前処置後にも同様の検討を行った。

【結果】 Ang-(1-7) は容量依存性に前腕血流量を増加し (健常人; $28.7 \pm 9.7\%$, 高血圧症患者; $31.8 \pm 15.2\%$), その増加率は2群間で同等であった。また L-NMMA は, Ang-(1-7) による血流変化率に影響を与えなかった。

【結論】 Ang-(1-7) は一酸化窒素非依存性に血管拡張反応を惹起し, 本態性高血圧症における病因的意義は少ないと考えられた。

8. Bile acid reflux and possible inhibition of *Helicobacter pylori* infection in subjects without gastric surgery

(胆汁酸逆流が手術既往のない胃においてヘリコバクターピロリ菌の感染を抑制している可能性について)

川合 幸延 (内科学第一)

手術既往がない *Helicobacter pylori* (HP) 感染者で, 胃内総胆汁酸が HP 感染に対しどのような影響をおよぼしているか, 280人を対象に胃酸分泌能 (BAO, MAO), 胃液中総胆汁酸濃度, NH₃ 濃度を測定して検

討した。

酸分泌能の低下に伴い胃液中総胆汁酸濃度は有意に上昇し, 酸分泌能の保たれた HP 陽性の患者は HP 陰性の患者に比較して年齢が有意に高く, 胃液中総胆汁酸濃度は有意に低値であった。

更に HP 陽性で酸分泌能の保たれた活動性十二指腸潰瘍患者は健常者より酸分泌能が有意に亢進していた。

以上より胃内総胆汁酸濃度は胃酸分泌能の影響を受けており, 胃液中総胆汁酸は HP 初期感染成立を抑制している可能性があるが, 一度 HP 感染が成立した場合, HP 感染者が潰瘍性疾患を発症する過程において胃内総胆汁酸の関与は否定的であり, むしろ酸分泌の機能異常等の他因子が関与している可能性が高いと考えられた。

9. High frequency of XY disomy in spermatozoa of severe oligozoospermic men

(重症乏精子症男性の精子における性染色体異常率の検討)

大橋 容子 (産科婦人科学)

【目的】 重症乏精子症男性 (S群), 乏精子症男性 (O群) および正常男性 (N群) の精子の性染色体異常率を明らかにする。

【対象】 不妊治療中の夫婦の中で同意の得られた男性27人を対象とした。その内訳は S群10人, O群10人, N群7人である。

【方法】 採取した精液をスライドガラス上に固定し精子核を膨化させ FISH 法に供した。FISH 法には X 染色体, Y 染色体および18番染色体に特異的な DNA probe (DXZ1, DYZ1, D18Z1) を同時に用いた。蛍光顕微鏡下にシグナルを分析し性染色体の数的異常率を分析した。

【結果】 XY ダイソミー精子および2倍体精子は S群で有意に高率であった。一方18ダイソミー精子, XX および YY ダイソミー精子の頻度は3群間に有意差を認めなかった。

【結論】 重症乏精子症男性の精子を用いた顕微授精で妊娠した場合, 他の群に比較して47, XXY 児の率が高くなる可能性が示唆された。

10. Molecular cloning of rat c-Yes tyrosine kinase and identification of autophosphorylation sites

(ラット c-Yes タンパク質チロシンキナーゼのクローニングとその自己リン酸化部位の決定)

清水 雅裕 (生化学第二)

c-Yes は Src ファミリーに属すチロシンキナーゼで,