

カゼインキナーゼ I ϵ (CKI ϵ) が Wnt シグナル伝達経路を促進することが遺伝学的に証明されたが、その作用機構は不明であった。そこで、Wnt シグナル伝達経路における CKI ϵ の役割を検討した。

CKI ϵ は Dvl と直接結合し、リン酸化した。CKI ϵ と Dvl は、L 細胞における β -カテニンの蓄積や TCF の転写活性化、ツメガエルの二次体軸形成を相乗的に促進した。また、CKI ϵ /Dvl/Axin は三者複合体を形成し、三者複合体を形成しない Dvl 変異体は CKI ϵ との相乗作用を示さなかった。したがって、Dvl と CKI ϵ は相乗的に作用して、Wnt シグナル伝達経路を正に制御することが明らかになった。

5. Induction of cytochrome P450 3A4 by docetaxel in peripheral mononuclear cells and its expression in lung cancer

(ドセタキセルによる末梢血単核球におけるチトクロム P450 3A4 発現誘導ならびに肺癌組織における発現解析)

藤 高 一 慶 (内科学第二)

【目的】 ヒト生体内におけるタキサン系薬剤に対する CYP3A4 および CYP2C の発現動態ならびに肺癌組織における発現レベルを明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】 1) 末梢血単核球における docetaxel・carboplatin 投与による両遺伝子の発現誘導を mRNA レベルで検討した。2) 未治療非小細胞肺癌患者10名の剖検検体を用い、正常肺組織と肺癌組織における両遺伝子の発現レベルを比較した。

【結果】 1) carboplatin 単剤投与10例では両遺伝子ともに発現誘導は認めなかったが、docetaxel 投与群6例では、CYP3A4 遺伝子のみ有意な発現誘導を認めた。2) CYP2C 遺伝子は正常肺組織に比べ肺癌組織で有意に高発現していたが、CYP3A4 遺伝子の発現レベルは同等であった。

【結語】 ヒト生体内において docetaxel 代謝に CYP3A4 が重要な役割を果たしていることが示唆された。

6. 腱癒着防止に乳酸-カプロラクトン共重合体多孔質膜を用いた実験的研究

今 田 英 明 (整形外科学)

屈筋腱損傷に対する乳酸-カプロラクトン共重合体多孔質膜 (以下 LLCC 膜) の癒着防止効果を検討した。

ビーグル犬21匹の前足の屈筋腱を切断し直ちに縫

合後、以下の4グループを作製した。

LLCC 群：腱縫合部を LLCC 膜で巻いたもの

LLCC+HA 群：腱縫合部を LLCC 膜で巻いた後、ヒアルロン酸を滴下したもの

HA 群：腱縫合部周囲にヒアルロン酸のみを滴下したもの

対照群：縫合部周囲に何も投与せず創を閉鎖したもの

術後3週にて屠殺し癒着の程度評価した結果、LLCC 膜は癒着防止効果を有する一方で腱の治癒を遅延化させることが観察された。ヒアルロン酸を併用してもこの問題は改善されなかった。LLCC 膜の孔径や重合組成比等に関して今後改良すべき点はあるが、膜の周囲には腱鞘様構造物が構築されており、組織再生の観点からも、LLCC 膜は生体内吸収性癒着防止材として有用性が高いと結論した。

7. Promoter hypermethylation of MGMT and hMLH1 in gastric carcinoma

(胃癌における MGMT と hMLH1 のプロモーター領域のメチル化)

大 上 直 秀 (病理学第一)

DNA のメチル化は、様々な遺伝子の転写を負に制御することが知られている。本研究では、MGMT のメチル化とその発現との関係を解析し、さらに、MGMT と hMLH1 のメチル化の相関を胃癌および腸上皮化生について検討した。50例の胃癌、並びに10例の化生性粘膜、非化生性粘膜を対象とした。メチル化は MSP 法にて、発現は Western blot 法、免疫染色にて検討した。MGMT のメチル化は胃癌の約31%に見られ、発現はメチル化と有意に相関していたが、p53 の変異との相関はなかった。また MGMT, MLH1 のメチル化は高分化型腺癌で高頻度であり、両者が同時に認められる症例は1例のみであった。化生性粘膜では MGMT のメチル化はなく、MLH1 のメチル化を全例に認めた。以上より、MGMT, hMLH1 のメチル化はそれぞれ独立して胃癌、特に高分化型腺癌の発生・進展に早期に関与することが示唆された。

8. Quantification of coronary artery calcium using multidetector CT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm

(多検出列器 CT とレトロスペクティブ心電図同期再構成による冠動脈石灰化定量法)

堀 口 純 (放射線医学)

多検出列器 CT による冠動脈石灰化定量の可能性を検討する。