

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。

20人のボランティアを多検出器 CT で撮像し、心臓内の信号雑音比、心辺縁部のモーションアーティファクト、冠動脈領域の最大 CT 値について、従来法である single-sector 法、新たに開発された multisector 法の二つの画像再構成アルゴリズムで比較した。次に冠動脈石灰化を有する60人の患者を、多検出器 CT 及び電子ビーム CT で撮像し、石灰化定量値を比較した。

multisector 法では信号雑音比は高く、モーションアーティファクトは軽減し、冠動脈領域の最大 CT 値が 90HU を越えた枝は少なかった (カイ自乗検定)。二つの CT における冠動脈石灰化指数の相関は高く (ピアソン法, スピアマン法), 特に multisector 法において顕著であった。多検出器 CT は冠動脈石灰化定量を施行し得る可能性を有した。

9. Inhibition of the Wnt signaling pathway by Idax, a novel Dvl-binding protein

(Dvl に結合する新規蛋白質 Idax は Wnt シグナル伝達経路を抑制する)

日野 真一郎 (生化学第一)

Wnt シグナル伝達経路は細胞質内の β -カテニンの蛋白質量を調節し、初期発生や細胞の増殖、分化を制御する。Dvl はこの伝達経路の正の制御因子であり、Axin と結合して β -カテニンを安定化させる。また、Dvl の PDZ 領域が β -カテニンの安定化に重要であると考えられてきたが、その作用機構は明らかでなかった。本研究では、Dvl の作用機構を明らかにするために、Dvl の PDZ 領域に結合する分子を検索し、新規蛋白質 Idax (Inhibition of the Dvl and Axin complex) を同定した。Idax は Dvl の PDZ 領域に直結結合し、Dvl と Axin の結合を阻害した。また、Idax は Wnt による β -カテニンの蓄積と Tcf の活性化を抑制した。ツメガエルの初期胚では、Idax は Xwnt-8 と Dvl による二次体軸誘導を抑制したが、 β -カテニンによる二次体軸誘導を抑制できなかった。したがって、Idax は Dvl の下流かつ β -カテニンの上流で作用し、Dvl と Axin の結合を阻害することで Wnt シグナル伝達経路を抑制的に制御すると考えられた。

10. Apoptosis is not increased in myocardium over-expressing type 2 angiotensin II receptor in transgenic mice

(心筋特異的アンジオテンシン II 2 型受容体過剰発現マウスにおいて心筋アポトーシスは増加しない)

杉野 浩 (内科学第一)

心筋梗塞や心不全等の心血管系負荷に対し心臓リモデリングが生じる。この時レニン-アンジオテンシン系を介した心筋アポトーシスが重要な役割を担っていると考えられる。またアンジオテンシン II 2 型受容体がアポトーシス誘導作用を持つとの報告があり、本研究では心筋特異的アンジオテンシン II 2 型 (AT₂) 受容体過剰発現マウス (TG) を用いて心筋アポトーシスを評価した。心筋アポトーシスは TUNEL 法を用いて検出した。犬心筋梗塞モデルを用いて心筋梗塞部と梗塞周辺部において心筋アポトーシスが有意に増加する事を確認し、TUNEL 法の positive control とした。TG とその野生型 (WT) に低用量または高用量のアンジオテンシン II を AT₁ 受容体拮抗薬の存在下/非存在下に投与し、AT₂ 受容体を選択的/非選択的に刺激したが、心筋アポトーシスは control に比し増加せず、TG と WT の間でも差は認めなかった。また TG と WT に腹部大動脈縮窄を作製し、圧負荷をかけ、心肥大を生じさせたが、同様に心筋アポトーシスは増加を認めなかった。以上より *in vivo* でマウス心筋 AT₂ 受容体刺激は心筋アポトーシスを誘導しなかった。

11. Suppression by estrogen receptor β of AP-1 mediated transactivation through estrogen receptor α

(AP-1 を介するエストロゲン応答性転写活性化における ER β の抑制作用)

丸山 聡 (泌尿器科学)

エストロゲン (E2) の受容体 (ER) による転写活性化は、トラディショナルな estrogen responsive element (ERE) 部位を介するものだけでなく、ノントラディショナルな AP-1 部位 (fos/jun 要求性) をターゲットにした経路もある。そこで、我々は、consensus 配列のみを含む AP-1 レポーターによる ER 依存的な応答系を確立することを試み、AP-1 応答と ERE 応答との違い、ER α と ER β を介した応答の違いについて検討した。E2 による AP-1 応答は、ER α を介するときのみ見られ、ER β は、E2 による AP-1 応答を惹起しないのみならず、ER α を介する応答を阻害し、ER α 、ER β が相反する役割をすることが示唆された。つまりいわゆる女性ホルモンの生理作用のある部分は AP-1 を介して調節されている可能性があり、そのとき ER α 、 β の間には非常にはっきりとした役割の違いがあるということが示唆された。

12. 同種移植神経片の中間に介在させた自家神経片が神経再生に与える影響