

# 広島大学医学集談会

(平成14年2月18日)

## —学位論文抄録—

### 1. Molecular basis for exaggerated sensitivity to mexiletine in the cardiac isoform of the fast Na channel

(心筋型 Na チャネルが局所麻酔薬メキシレチンに対して高い感受性を有することの分子生物学的考察)

河越 宏之 (生理学第一)

3種類のラット由来の Na チャネル (心筋型: rH1, 骨格筋型:  $\mu 1$ , および脳組織型: rB II) に対するメキシレチンのブロック効果を比較したところ, ブロック効果は, rH1 >  $\mu 1$  > rB II の順で高かった。

この原因は, Na チャネル  $\alpha$  サブユニットにおけるメキシレチンの結合部位のアミノ酸構造が, チャネル種によって異なるためと考え,  $\mu 1$  型 Na チャネルにおいてメキシレチン結合部位と思われる S251 を, rH1 型で対応する部位のアミノ酸で置換した  $\mu 1$ -S251A の mutant を作成し, 野生型  $\mu 1$  と比較した。その結果,  $\mu 1$ -S251A ではメキシレチンに対する感受性が野生型  $\mu 1$  よりも向上した。

以上から Na チャネル  $\alpha$  サブユニットにおける  $\mu 1$ -S251/rH1-A252 はメキシレチンに対する感受性に関与する結合部位と考えられ, 心筋型ではこの部位がアラニンで構成されているため, メキシレチンに対する感受性が高いものと考えられた。

### 2. Action determinants of topoisomerase inhibitors in human cancer cell lines

(トポイソメラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果規定因子の策定)

1) O<sup>6</sup>-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) as a Determinant of Resistance to Camptothecin Derivatives

(MGMT はトポイソメラーゼ I 阻害剤 (カンプトテシン誘導体) の抗腫瘍効果規定因子である。)

2) Unique action determinants of double acting topoisomerase inhibitor, TAS-103

(トポイソメラーゼ I, II 阻害剤 TAS-103 の効果規定因子)

岡本 亮 (原医研: 分子情報)

トポイソメラーゼ (Topo) 阻害剤の作用機序はいまだ不明な点が多く, 決定的な効果規定因子も明らかではない。本研究では, Topo I 阻害剤である CPT-11 (活性化体 SN-38) と新規開発薬剤 DX-8951f, さらに Topo I, II を同時に阻害する薬剤 TAS-103 の効果規定因子を求めた。ヒト腫瘍細胞株延べ22株を用い, 計16の抗腫瘍効果関連因子について各細胞での遺伝子発現量, 蛋白発現量, 酵素活性, 細胞内総量を求め, 薬剤効果との相関解析を行った。また, 関連性が示唆された遺伝子に関しては, 活性阻害実験, 遺伝子導入実験などによる機能証明実験を行った。その結果, O<sup>6</sup>-メチルグアニン DNA メチル転移酵素 (MGMT) と  $\gamma$ -グルタミルシステイン合成酵素 ( $\gamma$ -GCS) が Topo 阻害剤の効果に共通して関与している可能性が示され, なかでも MGMT が最も重要な効果規定因子であることが示唆された。

### 3. Strain difference in regulation of pituitary tumor transforming gene (PTTG) in estrogen-induced pituitary tumorigenesis in rats

(エストロゲン誘発性ラット下垂体腫瘍化における系統差と PTTG (pituitary tumor transforming gene) の発現調節)

殷 宏 (原医研: 予防腫瘍)

各ラット系統での PTTG 発現の E2 による調節を明らかにするため, その下垂体腫瘍化への関与を解析した。雌 F344, Wistar, Brown-Norway, Donryu ラットは, 去勢して用い, E2 を皮下に投与して, タイムコース及び系統比較実験が行われた。PTTG 定量は, competitive RT-PCR 法によった。E2 投与48時間及び4週間後に, PTTG mRNA の増加が観察された。E2 の4週間投与による下垂体重量増加は, 上記の各系統でそれぞれコントロールの3.2, 2.2, 1.6, 1.1倍であった。PTTG は, F344 だけで有意に増加した。また, E2 投与72時間後では PTTG mRNA レベルはそれぞれ 2.9, 3.6, 1.3, 1.1倍であった。本研究では, 下垂体