

# 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

PTTG 発現が腫瘍化に関与しており、その E2 による発現応答性の差が、E2 誘発腫瘍化の系統差に関与していることが示唆された。

#### 4. ポリコム遺伝子群 *mel-18* のハプロインサイエンシーによるマウスの腫瘍原生獲得機構の解析

木村 まり (免疫学・寄生虫学)

ポリコム遺伝子群タンパク質の複合体はヘテロクロマチン維持に寄与する。哺乳類ホモログ *mel-18* は癌との関連が示唆され、そのヘテロ接合性マウスに腺癌が認められた。腫瘍細胞の残存 *mel-18* 遺伝子座には変異はなかったが、Mel-18 タンパク質複合体は *mel-18*<sup>+/−</sup> マウスの臓器で消失していた。野生型細胞核の蛍光免疫染色でみられた顆粒は、*mel-18*<sup>+/−</sup> マウスの腫瘍細胞では破碎され、これが Mel-18 タンパク質複合体の一部と考えられた。正常マウス乳腺細胞の内因性 Mel-18 量を減じると高率に腫瘍を形成し、蛍光免疫染色で破碎像を呈した。乳癌関連遺伝子では *mel-18* 発現量低下細胞で *brca1* 発現が減少、*tbx2* 発現が増加していた。以上より、*mel-18* は新規の癌抑制遺伝子で、そのハプロ不全はタンパク質複合体を不安定化し、標的遺伝子のヘテロクロマチンの逸脱で腫瘍原生が獲得されたと考えられた。

#### 5. 放射線誘発マウス肝癌における Insulin-like growth factor binding protein-related protein-1 (IGFBP-rP1) の発現低下

亭島 淳 (原医研：分子生体制御)

放射線誘発マウス肝癌とその培養系細胞株を用いて IGFBP-rP1 の発現とその機能について解析した。まず B6C3F1 マウスの正常肝組織と肝癌組織における IGFBP-rP1 の発現をノーザンブロット法で比較したところ、肝癌組織では正常肝に比し IGFBP-rP1 の発現の低下がみられた。また、培養系細胞株では足場非依存性増殖能の強い細胞株において IGFBP-rP1 の発現低下が著明であった。そこで IGFBP-rP1 遺伝子を発現ベクターを用いて肝癌細胞株へ導入し、その増殖能への影響について検討したところ、倍加時間の延長、足場非依存性増殖能の著明な低下および腫瘍形成能の低下を認めた。またヒト肝癌についてもノーザンブロット法において、IGFBP-rP1 の発現低下を認めた。これらの結果より、IGFBP-rP1 の発現低下が肝癌の発生、増殖に関与している可能性が示唆された。

#### 6. 広島原爆被爆者における30年間のがん以外の死

#### 亡に関する研究, 1968—1997

笠置 恵子 (原医研・疫学社会医学)

原爆放射能医学研究所に登録されている原爆被爆者を対象にして1968~97年までの30年間の死亡追跡により放射線被曝とがん以外の疾患との関連を検討した。その結果、がん以外の疾患計では死亡リスクは被曝線量 1Sv で相対リスク1.06と有意であった。男性より女性の方が相対リスクは高く、また 1Sv 以上の高線量域から相対リスクは高くなる傾向を示していた。死因別には循環器疾患、脳血管疾患、泌尿器疾患で有意、肺炎で示唆的な死亡リスクの増加があった。追跡年次別に 1Sv での相対リスクを被曝時年齢群ごとに見ると固形がんでは低下傾向にあるのに対しがん以外の疾患では年々増加傾向を示し、若年被爆者においてその傾向は顕著であった。

今後追跡年次を延長するにつれて、若年被爆者の割合が増加することが考えられ、がん以外の疾患への放射線リスクは増加していく可能性が示唆された。

#### 7. *Helicobacter pylori* Infection Increases Serum Nitrate and Nitrite More Prominently Than Serum Pepsinogens

(*H. pylori* 感染は、血清 pepsinogen よりも顕著に血清 nitrate and nitrite を増加させる)

児玉 寛治 (内科学第一)

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染は慢性胃炎を引き起こし、血清 pepsinogen I (PG I), II (PG II), gastrin 値を上昇させ、pepsinogen I/II (I/II) を低下させる。また inducible nitric oxide synthase (iNOS) は *H. pylori* 感染により発現し胃の炎症を調整している。そこで、36歳以下の健常者80人の空腹時血清を用いて、*H. pylori* 抗体、gastrin 値、PG I, II 値、I/II, NOx 濃度を測定し以下の結果を得た。(1) *H. pylori* 抗体陽性者では陰性者に比べ有意に血清 NOx 濃度が高かった。(2) *H. pylori* 抗体陰性者では血清 NOx 濃度は PG II 値と有意な相関を認めた。(3) PG I, PG II 低値群では、*H. pylori* 抗体陽性者において陰性者に比べ有意に NOx 濃度が高かった。(4) I/II 高値群では、*H. pylori* 抗体陽性者において陰性者に比べ有意に NOx 濃度が高かった。以上より、*H. pylori* 感染による胃炎では、血清 PG 値よりも顕著に血清 NOx 濃度が上昇すると思われた。

#### 8. Immuno-histochemical detection of human telomerase reverse transcriptase in human liver tissues (ヒト肝臓組織における hTERT 抗体の免疫組織化