

成能が消失し、脱リン酸化によりホモダイマー形成能が回復することが明らかになった。これらの結果より、Mel-18 ホモダイマー化は Mel-18 のリン酸化状態で制御されていることが示唆された。

10. Interaction of POB1, a downstream molecule of small G protein Ral, with PAG2, a paxillin-binding protein, is involved in cell migration

(低分子量G蛋白質 Ral の下流分子である POB1 は、パキシリン結合蛋白質 PAG2 と結合して、細胞運動を制御する)

大城 望史

創生医科学専攻探索医科学講座 (分子細胞情報学)

Ras ファミリーに属する低分子量G蛋白質 Ral の標的蛋白質である RalBP1 に結合する蛋白質として、新規蛋白質 POB1 が同定された。これまでに、POB1 は Ral, RalBP1 からのシグナルを受けて、インスリンと EGF 受容体依存性エンドサイトーシスを制御することが示唆されている。今回私は、POB1 の新たな機能を明らかにするために、そのC末端側に結合する蛋白質をスクリーニングしたところ、ARF-GAP ファミリーの一種である ASAP1 (ヒト PAG2 オルソログ) を単離した。POB1 は PAG2 と複合体を形成し、POB1 の3番目のプロリンリッチ部位と PAG2 の SH3 ドメインを含むC末端側が直接結合することがわかった。また、POB1 は PAG2 に結合することで、PAG2 の細胞運動の抑制効果を解除することが示唆された。さらに、POB1 は PAG2 と結合することにより、パキシリンの接着斑への局在の抑制効果を阻害することが示唆された。

11. Analysis of the role of hepatic stellate cells in liver ischemia/reperfusion injury and prevention of ischemia/reperfusion-induced microcirculatory disruption by inhibiting contraction of these cells (肝虚血再灌流障害時における星細胞の果たす役割の解明と星細胞収縮抑制による微小循環障害の予防)

水沼 和之

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

虚血再灌流障害時における星細胞の果たす役割の解明さらには ROCK 阻害剤 Y-27632 (以下 Y) が温阻血再灌流障害に有効であるか検討を行った。

まず、*in vitro* において虚血群から分離された星細

胞は無処置群より有意に収縮を認めたことより、虚血再灌流障害時に星細胞が活性化されることが判明した。この虚血による星細胞活性化は Y により ET-1 投与下においても有意に抑制された。

部分肝虚血モデルにおいて Y 投与群では、無治療群とは対照的に、再灌流後、近赤外分光法にて容量依存的に組織 Hb 量、Cyt.aa₃ 量の急速な改善および血清 AST, ALT の改善を認め、血管内の酸素化障害のみならず肝細胞障害も抑制されていた。

肝移植においては、Y 投与群 (30 mg/kg) は無処置群と比べ有意に7日間生存率の改善を認めた。

Y-27632 は星細胞の収縮を抑制することにより虚血再灌流障害時にひきおこされる肝微小循環障害を軽減した。

12. Size-dependent *in vivo* growth potential of adult rat hepatocytes

(肝細胞移植による *in vivo* におけるラット肝細胞の増殖能の heterogeneity の評価に関する研究)

片山 繁

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

ラット肝臓をコラゲナーゼ灌流、低速遠心分離すると、沈殿に大型の肝実質細胞 (PH) が、上清中の非実質細胞画分に小型肝細胞 (SH) が存在する。SH を FACS を用いて自家蛍光、粒状度の大きい集団 (SH-R2) と小さい集団 (SH-R3) に分け、*in vivo* での増殖能を検討した。DPPIV⁻Fischer344 ラットにレトロウイルスを腹腔内投与し、4週間後に2/3部分肝切除術を施行。直ちに DPPIV⁺Fischer344 ラットから得られた PH, SH, SH-R2, SH-R3 の各細胞 2 × 10⁵ cells を肝細胞移植し、移植3週間後に肝臓を採取。凍結切片を DPPIV 染色し、増殖能を移植肝細胞が形成したクラスター面積、体積およびクラスター内の細胞数で比較検討した結果、*in vivo* においても肝細胞の増殖能には不均一性があり、小型肝細胞画分に含まれる肝細胞 (SH-R3) が最も増殖能が高いという結果を得た。

13. Comparative analysis of K-ras point mutation, telomerase activity, and p53 overexpression in pancreatic tumours

(膵腫瘍における K-ras 点突然変異, テロメラーゼ活性, p53 過剰発現の比較検討)

上村 健一郎

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (外科学)