

【目的】膵外分泌系疾患で **K-ras** 変異, テロメラーゼ活性, **p53**異常を比較検討し分子生物学的マーカーとしての有用性, 発癌過程との関連を検討した。

【方法】対象は悪性46例(膵管内乳頭腺癌 8, 膵粘液性嚢胞腺癌 1, 通常型膵管癌 37), 良性15例(膵管内乳頭腺腫 7, 膵粘液性嚢胞腺腫 3, 慢性膵炎 5)。**K-ras** 変異は **MASA** 法にて, テロメラーゼ活性は **TRAP** 法にて, **p53**過剰発現は免疫染色法にて検出。

【結果】悪性では, **K-ras** は76%, テロメラーゼ 91%, **p53**は46%に認めた。良性では **K-ras** は38%, テロメラーゼ, **p53**は0%。通常型膵癌 37例では, 全検体でいずれかの変異を認め, **K-ras** は76%, テロメラーゼは89%, **p53**は35%に認めたが臨床病理学的因子との相関は認めず。慢性膵炎 5例では, **K-ras** は20%に, テロメラーゼ, **p53**は0%。膵管内乳頭腫瘍15例では, **K-ras** は腺腫 80%, 非浸潤癌 80%, 浸潤癌 66%に, テロメラーゼは腺腫 0%, 非浸潤癌, 浸潤癌 100%に認めた。**p53**は腺腫, 非浸潤癌 0%, 浸潤癌 66%に認めた。

【結語】テロメラーゼは良悪性診断, **K-ras** は高リスク群の選別, **p53**は腫瘍進行と共に出現する悪性度のマーカーとなりうる可能性が示唆された。

14. Staurosporine-induced apoptosis is independent of p16 and p21 and achieved via arrest at G2/M and at G1 in U251MG human glioma cell line

(U251MG ヒトグリオーマ細胞において, スタウロスポリンによるアポトーシスは **p16** と **p21** に無関係に G2/M 期と G1 期より引き起こされる)

山崎 文之

創生医科学専攻先進医療開発科学講座(脳神経外科学)

U251MG ヒト glioma 細胞は, staurosporine(STP) が低濃度では細胞周期が G1 期に, 高濃度では G2/M 期に集積した。アデノウイルスベクターにより **p16**, **p21**を STP 投与前に強制発現させると STP の濃度に関わらず G1 期に停止したが, **p16**, **p21**を STP 投与後に発現させても細胞周期に変化は認められなかった。STP 感受性は, **p16**, **p21**遺伝子導入により変化が認められず, 細胞周期が G1 期でも G2/M 期でも Rb のリン酸化型と **cdc2** の活性化が抑制されており, **caspase-3** を活性化して apoptosis を起こした。STP には, **53-Rb** や **cdc2** を介さない細胞周期調節経路が存在し, 細胞死は G2/M 期だけでなく G1 期からも起こることが示された。この G1 期からの未知の apoptosis の経路を解明することで今後の glioma の治療への応用が期待される。

第 470 回

広島大学医学集談会

(平成15年2月6日)

—学位論文抄録—

1. Involvement of Ca^{2+} channels in abnormal excitability of hippocampal CA3 pyramidal cells in Noda epileptic rats.

(ノダてんかんラット海馬 CA3 細胞の異常興奮におけるカルシウムチャネルの関与)

岐浦 禎展

創生医科学専攻病態探究医科学講座(神経精神薬理学)

4-8週齢のノダてんかんラット (NER) の海馬 CA3 錐体細胞は苔状線維の単回刺激によって, 頻回発射を伴う長時間持続性の脱分極シフトと引き続いての長時間持続する過分極を示す。本研究においてその異常興

奮が Ca^{2+} チャネル異常によるものか否かを明らかにするためスライス標本を用いて検討した。(1)塩化カドミウム $100\mu M$ にて苔状線維の単一刺激による第一発目の活動電位に影響を与えることなく, 異常興奮のみ完全に抑制された。(2)L 型, N 型, P/Q 型 Ca^{2+} チャネルの選択的拮抗薬としてニカルジピン $100nM$, オメガコノトキシン GVIA $3\mu M$, 鉛 (塩化鉛) $3\mu M$ では異常興奮は抑制されなかった。(3)異常興奮を示す群の Ca^{2+} スパイクは塩化カドミウム $10\mu M$ により完全に抑制されたのに対し, 異常興奮を示さない群及びウイスターラットでは影響を受けなかった。以上より NER 海馬 CA3 細胞の異常興奮には亜型については特定できないものの Ca^{2+} チャネル異常が関与していると考えられた。