

であった。sildenafil 内服前後で血圧、脈拍は有意に変化しなかった。sildenafil は両群において basal FBF を有意に増加させた。ACh に対する反応性は両群とも有意な上昇を認めた。SNP に対する反応性も両群とも有意な上昇を認めた。ACh/SNP 比は両群とも sildenafil 内服前後では有意に増加していた。L-NMMA 投与後、sildenafil 投与による ACh に対する反応性は両群とも投与前と同等であった。

【結論】 smoker は non-smoker に比し、血管内皮機能障害を認めた。sildenafil は smoker の内皮機能異常を改善した。かかる改善の機序に NO 産生増加が関与している可能性が示唆された。PDE5 の機能に関しては smoker, non-smoker は同等であった。

5. Smoking activates rho-kinase in smooth muscle cells of forearm vasculature in humans

(喫煙が血管平滑筋 Rho-kinase に及ぼす影響)

野 間 玄 督

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (分子病態制御内科学)

【背景】 喫煙は脳心血管イベントの出現に深く関与している。最近、血管平滑筋 Rho-kinase 活性の亢進が動脈硬化の発症や血管平滑筋の収縮に関与している報告が増えてきている。しかしながら喫煙が血管平滑筋 Rho-kinase 活性に及ぼす影響についての報告はない。

【目的】 若年健常男性において喫煙が前腕血管平滑筋 Rho-kinase 活性に及ぼす影響を検討した。

【方法】 対象は若年男性喫煙者 (23.6±5.1歳) 8人、非喫煙者 (22.9±3.8歳) 8人とした。静脈閉塞プレスモグラフィ法を用いて前腕血管平滑筋における Rho-kinase 活性評価として選択的 Rho-kinase 阻害剤である fasudil を 3, 10, 30 μg/min、内皮非依存性血管拡張反応評価として一酸化窒素 (NO) donor である sodium nitroprusside (SNP) を 0.75, 1.5, 3.0 μg/min 各 5 分間上腕動脈内に直接投与し前腕血流量 (FBF) の増加反応を測定した。また内皮型 NO 合成酵素阻害剤 N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) 存在下での fasudil 投与による FBF の増加反応を測定した。

【結果】 両群間で各種パラメーターに有意差は認めなかった。Fasudil 投与時には喫煙群において有意に FBF 増加反応を認めた。SNP 投与時の FBF 増加反応は両群間で同等であった。L-NMMA 存在下においても fasudil は喫煙群において有意に FBF を増加させた。

【結語】 喫煙によって血管平滑筋 Rho-kinase 活性の亢

進が惹起され、かかる反応は血管内皮由来の NO 依存性血管拡張とは異なる機序であることが示唆された。

6. Identification and characterization of a novel Dvl-binding protein that suppresses Wnt signalling pathway

(Wnt シグナル伝達経路を抑制する新規 Dvl 結合蛋白質の同定と機能解析)

大 下 彰 彦

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

Wnt シグナル構成因子 Dvl の機能解析のため、新規 Dvl 結合蛋白質を見出し、Daple と命名した。

Daple 抗体を作製し解析すると、COS 細胞では分子量約200キロの Daple は主に細胞質に局在した。

DapleC 末端の3アミノ酸が Dvl との結合に必須で、Dvl の PDZ ドメインが Daple との結合に重要であった。

Daple が恒常的に発現する L 細胞 (L/Daple 細胞) では、野生型 L 細胞に比べ Wnt-3a 依存性の β-カテニンの蓄積が抑制され、さらに Wnt-3a 依存性の Tcf の転写活性化も抑制された。

アフリカツメガエル初期胚の背側に Daple を注入すると、頭部構造が欠損した。また腹側に Dvl を注入すると二次体軸を形成するが、Dvl と Daple を同時注入すると Dvl による二次体軸形成が抑制された。

以上より、Daple は Dvl と結合して、Wnt シグナル伝達経路の抑制因子として機能すると考えられた。

7. Frequent epigenetic inactivation of RIZ1 by promoter hypermethylation in human gastric carcinoma

(ヒト胃癌において高頻度に認められるプロモーター領域のメチル化による RIZ1 の不活化)

大 下 恭 弘

創生医科学専攻探索医科学講座 (分子病理学)

RIZ1 はヒストンメチル化酵素であり、遺伝子発現制御に関わる。近年、RIZ1 は乳癌、肝癌において高頻度にプロモーター領域のメチル化により発現が低下していることが報告された。本研究では、胃癌において RIZ1 のメチル化と発現、臨床病理学的因子、CIMP および p53 変異との関連について検討した。胃癌細胞株 8 株および外科的に切除された胃癌組織45例を