

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 μ g/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 μ g/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

用いた。RIZ1 のメチル化は MSP 法にて、RIZ1 の発現は RT-PCR にて検討した。CIMP の判定には MINT 5 領域のメチル化を検討し、p53 変異は PCR-SSCP 法にて検討した。RIZ1 のメチル化を認めた MKN-28, KATO-III には RIZ1 の発現はなく、5-Aza-2'-deoxycytidine にて発現が誘導された。胃癌組織では RIZ1 のメチル化は 31/45 (69%) に認め、RIZ1 のメチル化は RIZ1 の発現減弱および CIMP と関連していた。胃癌組織では p53 変異と RIZ1 のメチル化、発現との相関はなかった。RIZ1 のメチル化による不活化は多くの胃癌発生に関わるものと考えられた。

8. Expression of POT1 is associated with tumor stage and telomere length in gastric carcinoma (POT1 遺伝子の発現は胃癌のステージ及びテロメア長と関連する)

近藤 文 博

創生医科学専攻探索医科学講座 (分子病理学)

胃癌における POT1 遺伝子の発現とその意義について検討した。胃癌51症例について POT1 の発現を定量的 RT-PCR 法にて解析し、Southern Blot, In-Gel hybridization を用いて検討を加えた。POT1 の発現を Stage 別で比較したところ、Stage I/II で POT1 の Down-regulation が、Stage III/IV において、Up-regulation が有意に多く認められた。POT1 の発現レベルとテロメア長との間に有意な相関が見られた。3'overhang signal と、POT1 の発現レベルとの間、およびテロメア長との間にそれぞれ有意な相関が認められた。胃癌細胞株を AZT で処理し、テロメア長を短縮化させると POT1 の発現レベルは低下することが確認された。アンチセンスで処理するとテロメラーゼ活性の低下、テロメア長の短縮、3'overhang signal の低下、および anaphase bridge の増加が認められた。

9. Evaluation of systemic chemotherapy with magnetic liposomal doxorubicin and dipole external electromagnet

(ドキシソルビシン封入磁性体リポソームおよび二極性電磁石を用いた外部磁場による系統的化学療法の検討)

延藤 博 朗

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (整形外科学)

近年、化学療法の進歩により骨肉腫患者の生存率は

改善してきたが満足は行くものではない。そこで、より効果的を高めるためのターゲティング療法は有用であり、その1つがリポソームである。

今回、ドキシソルビシン (DOX) と磁性体を封入したリポソームをハムスター骨肉腫に外磁場を用いて集積させ、血管透過性が亢進し、高分子物質は腫瘍間質内に漏出、蓄積するという固形癌の特徴を利用した磁気ターゲティングシステムの抗腫瘍効果を検討した。

結果、腫瘍内 DOX 濃度は他の群と比較して有意に高値を示した。他臓器においては、肝臓、肺で高値、心臓、腎臓で低値であった。腫瘍の増殖、肺転移も有意に抑制され、高い腫瘍壊死率が得られた。

以上、DOX 封入磁性体リポソームの外磁場ターゲティングは、良好な原発巣のコントロールと肺転移抑制効果が得られることを証明し、臨床応用に向け有効な化学療法システムの構築をもたらす可能性を示唆するものである。

10. Temporomesial activation in young females associated with unpleasant words concerning body image

(若年女性における身体イメージに関する不快な単語と関連した内側側頭葉の活性化)

白尾 直子

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (精神神経医科学)

身体イメージに関連する不快な情報は摂食障害の病態に強く影響することが示唆される。われわれは健常女性を対象に情動決定課題施行中の脳活動を fMRI を用いて測定し、身体イメージに関連した単語刺激の認知に関わる脳領域の同定と摂食障害調査表 (EDI-2) による行動学的・心理学的特徴と脳活動の相関の検討を行った。

対象は健常若年女性15例である。本研究は倫理委員会による審査後、全被験者より文書による同意を得て行われた。

被験者は身体イメージに関連した単語を中性の単語より不快と評価した。情動決定課題遂行中に内側側頭葉で活動が上昇していた。また右海馬傍回の活動は EDI-2 の点数と負の相関を、身体イメージに関連した単語の快さとは正の相関を示した。

今回の研究から、健常女性では不快な身体イメージに関連した単語刺激の認知に内側側頭葉が関与し、摂食障害に関連する特徴が強いほど右海馬傍回領域の活動が乏しいことが示された。