

シナプス活動に対して顕著な作用を有する可能性は低いと考えられた。

3. ラット海馬でのノルアドレナリン刺激性細胞内カルシウム動員と母子分離の影響

草 加 耕 司

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (精神神経医科学)

ラット海馬において母子分離 (NI) のノルアドレナリン (NA) 刺激性細胞内カルシウム ($[Ca^{2+}]_i$) 動員への影響や α_1 -アドレナリン (AR) 受容体発現への影響, 更に NI による $[Ca^{2+}]_i$ 動員変化への良好な飼育環境 (EE) の影響を検討した。ラットは NI または NI+EE 群に分けた。Fura-2/AM を用いた $[Ca^{2+}]_i$ 測定で, 歯状回顆粒細胞層と CA3 錐体細胞層において NA 刺激性 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は NI により有意に減少した。免疫組織染色法では同部位において α_1 -AR 受容体の 3 つのサブタイプの発現は変化しなかった。EE により, NI による NA 刺激性 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇の減弱は CA3 錐体細胞層でのみ回復した。本研究の結果は生後の生育環境が NA 刺激性 $[Ca^{2+}]_i$ 動員を変化させ, 海馬機能が修飾される可能性を示唆している。

4. XRCC3 deficiency results in a defect in recombination and increased endoreduplication in human cells.

(ヒト細胞において XRCC3 の欠損は, 相同組換えの異常と染色体の倍加の増加をもたらす)

芳 原 敬 士

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

DNA 二重鎖切断に対する相同組換え修復において中心的な役割を果たすのは Rad51 である。その Rad51 と協調して相同組換え修復を制御している Rad51 paralog の 1 つである XRCC3 の機能を明らかにするために, 遺伝子ターゲティングによりヒト大腸癌細胞 (HCT116) から XRCC3 遺伝子欠損株を作製した。作製した XRCC3 欠損細胞に, 野生型 XRCC3 cDNA, および乳癌や膀胱癌などの発症リスクに関与することが報告されている遺伝子多型 (T241M) を有する変異型 XRCC3 cDNA を発現することによって相補性実験を行った。

得られた実験の結果から XRCC3 は Rad51 依存性の相同組換え修復の重要な役割を果たすとともに, RPA の機能を制御することによって複製の開始点をも調節

していることが明らかになった。更に発癌のリスクに関与する遺伝子多型は, 修復能は正常であるが複製調節能には異常をきたしていることも明らかになった。これらは, 相同組換え修復は DNA 複製機構と密接に関連し, その異常は発癌のリスクに関与する可能性を示唆するものである。

5. Expression and localization of MUC1, MUC2, MUC5AC and small intestinal mucin antigen in pancreatic tumors

(膵腫瘍における MUC1, MUC2, MUC5AC および小腸ムチン抗原の発現と局在)

山 崎 浩 之

創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (外科学)

ムチンの発現の変化は癌遺伝子や癌抑制遺伝子の変化と同様に膵癌の癌化や進展に関して重要な役割を担っている。そこで我々は膵腫瘍における MUC1, MUC2, MUC5AC, 小腸ムチン抗原 (SIMA) の発現や局在を免疫組織学的に検討した。

MUC1 はほとんど全例に発現し, MUC2 はほとんど発現しなかった。MUC5AC は正常膵管以外の領域で高頻度に発現した。SIMA は癌領域で他の領域に比べて有意に高頻度に発現した。さらに癌細胞周囲の間質での MUC1, MUC5AC, SIMA の発現率はそれぞれ 37.0%, 60.9%, 26.1% で, 他の領域ではほとんど見られなかった。MUC1 か SIMA のいずれかが間質に発現した症例は他の症例よりも有意に予後不良であった ($p=0.04$)。

つまり膵癌でのムチンの発現パターンやムチンの局在, 特に MUC1 や SIMA の癌細胞周囲の間質での発現は, 予後因子となり得る可能性がある。

6. Host-oriented peptide evaluation using whole blood assay for generating-specific cytotoxic T lymphocytes

(抗原特異的 CTL 誘導における全血アッセイを用いた抗原ペプチド個別評価)

川 淵 義 治

原医研・ゲノム疾患治療研究部門 (腫瘍外科)

癌抗原遺伝子が同定され, 抗原提示・認識機構の詳細が分子レベルで解明されるに及び, 抗原提示細胞と抗原ペプチドを用いて癌抗原特異的リンパ球を活性化

する試みが開始されている。しかし、リンパ球の活性化に用いるべき至適抗原ペプチドの同定方法は未だ確立されていない。そこで carcinoembryonic antigen (CEA) 抗原ペプチドパネルを用いて、interferon (IFN) γ 産生を指標に至適抗原ペプチドを同定する全血アッセイの確立を試みた。CEA ペプチド刺激によって誘導される IFN- γ 産生は、CEA 抗原特異的リンパ球反応を示し、IFN- γ 産生を誘導する至適ペプチドが全血アッセイを用いて簡便に同定可能であり、IFN- γ 遺伝子を解析することでより迅速となることが示された。また、至適ペプチドは個々の症例により異なっていて、宿主の抗原反応性前駆細胞に応じたペプチド選択の個別化が重要と考えられた。

7. Hepato-biliary cytoprotective mechanisms by hydrophilic bile salts.

(親水性胆汁酸による胆汁排泄保護機構)

1) Hydrophilic bile salts have a cytoprotective effect against cyclosporine A -induced cholestasis through enhanced canalicular membrane fluidity and transporter activity.

(親水性胆汁酸はサイクロスポリンによる胆汁うっ滞に対し、肝毛細胆管膜流動性およびトランスポーターを増強させて保護的效果を示す)

2) Partial characterization of cytoprotective mechanisms of lecithin against bile salt-induced bile duct damage.

(胆汁酸による胆管細胞障害に対するレシチンの保護的機構の特性)

坪井和彦

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)

サイクロスポリン (CsA) は、肝毛細胆管膜 (CM) 流動性を減弱させて胆汁脂質の不均衡分泌を伴う胆汁うっ滞を起こす。今回、CM 流動性や膜タンパクに着目し、親水性胆汁酸 (BA) が CsA による胆汁うっ滞をどのように抑制するか調べた。in vivo 実験: ラットに BA と CsA 投与後、胆汁脂質と CM を調整し、膜流動性や膜タンパク発現を検討。in vivo 実験: 胆管細胞を用いて、胆汁酸によるアポトーシスとリン脂質 (EYPC) の保護機構や胆汁酸輸送タンパク発現を検討した。結果 BA は、CM 流動性と Mrp2 と Bsep のタンパク発現を増加させ、CsA による胆汁うっ滞を抑制。胆汁酸の胆管細胞アポトーシスは、BA ほど弱か

った。胆汁酸によるアポトーシスを EYPC が抑制。Asbt が胆汁酸により増強されたが、リン脂質は有意に減少。リン脂質は膜の脂質二重層の主なコンポーネントであるので、膜の安定化で保護的效果を示すと考えられる。

8. Less hydrophobic phosphatidylcholine species simplify biliary vesicle morphology, but induce bile metastability with a broad spectrum of crystal forms

(胆汁中リン脂質が親水性に傾くと、胆汁中コレステロールの安定性は低下する)

迫本実

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)

リン脂質 (PC) 疎水性強度の胆汁安定性への影響を検討した。EYPC or SBPC/ (胆汁酸 (BA) + PC) 比の異なる (0-0.5) 過飽和人工胆汁 (MB) 溶液 (CSI, 2.0; TLC, 10g/dl) を作製し、脂質粒子形態変化、分画、IMC 値、metastable zone を評価した。SBPC-MB では、PC/ (BA+PC) 比が0.3の時、同比が0.2のEYPC-MB と同様の脂質粒子形態変化を認めた。胆汁酸ミセル形成傾向が強く、ベジクル形成傾向は弱かった。IMC は低かったが、上昇率は大きかった。metastable zone は拡大した。これらの結果は、PC 疎水性強度が胆汁 mesophase を制御すると共に、胆汁酸ミセル安定性に影響していることを示した。PC 疎水性強度は、胆汁中脂質粒子種間のコレステロール分布を変化させることにより、胆汁 metastability を調節すると考えられた。

9. Onset age is associated with outcome of radioiodine therapy in Graves' disease

(発症年齢はグレーブス病における放射線治療の予後と関連する)

山下裕代

展開医科学専攻病態制御医科学講座 (分子内科学)

【目的】 グレーブス病の放射線治療12ヵ月後の甲状腺機能に影響を与える背景因子を検討する。

【対象・方法】 対象は1989年から1999年の間にグレーブス病の治療目的で入院し、放射線治療を行った86名の患者。治療6, 12, 36ヶ月後の甲状腺機能を内服内容、血清 TSH 値により調査した。全経過を追跡