

この会には80名の参加者があり、盛会のうちに終えた。休憩時間に記念写真を撮り、特別講演終了後、同会場で講師の先生方を囲んで懇親会が行われ、和やかな雰囲気の中で創立15周年を祝うとともに、新たな研究会の発展を誓いあって散会した。

記念講演と特別講演の要旨は、本誌の3～16頁に記載されているのでご参照ください。

\*\*\*\*\*

## 第35回岡山実験動物研究会

平成10年7月18日(土)午後1時30分から5時まで岡山大学薬学部の亀井千晃教授のお世話で、岡山県新技術振興財団との共催で開催された。

はじめに会長の佐藤(岡山大・農学部)から開会の挨拶があり、その後、一般講演に移った。

一般講演(1)は「白ネズミにおける食餌のエネルギー・食物繊維比と糞便の形状について」と題してノートルダム清心女子大学の中永征太郎教授が講演された。この司会は河田哲典先生(岡山大・教育学部)が担当された。

一般講演(2)は「育種選抜によるハムスター法改善の可能性について」と題して野村稷先生ら(㈱林原生物化学研究所・藤崎研究所)が講演された。この司会は国枝(岡山大・農学部)が担当した。

一般講演(3)は「ラット脳波におよぼす抗ヒスタミン薬の影響」と題して齊藤康一氏・亀井千晃教授(岡山大・薬学部)が講演された。この司会は大森齊教授(岡山大・工学部)が担当された。

3題の一般講演の終了後、休憩時間を利用して、岡山大学農学部・薬学部動物実験施設の見学を行った。一般講演(4)に入る前に、事務局から会務報告があった。その内容は、①平成9年度の研究会活動(研究会の開催：特別講演会3月6日、岡山大農学部、第33回研究会7月12日、岡山大農学部、創立15周年記念 第34回研究会11月28日、メルパルクOKAYAMA)、岡山県新技術振興財団との共催、研究会報の発行(10月)、理事会・常務理事会の開催(理事会：7月12日、11月28日、常務理事会：5月29日、10月7日)、②平成9年度の会計収支決算報告(1月1日～12月31日)と監事の中永・河本両先生による会計監査(5月26日)、③平成10年度の活動計画(研究会の開催：第35回研究会7月18日、岡山大薬学部で現在開催中、第36回研究会、11月下旬～12月上旬の金曜日、現在11月27日(金)を第1案としている。研究会報の発行(第15号、8月予定)、役員を選任：研究会会則第7条、第9条に則り今秋行う予定である。なお、研究会に先立って開催された理事会で、常務理事に初鹿了先生(川崎医科大・教授)の後任として辻岡克彦先生(川崎医科大・教授・生理学教室)が推薦

された。初鹿了先生は理事を留任していただくことになった。理事会は2回、常務理事会は3回開催(うち1回は役員を選任のため)する予定である。

会務報告後、一般講演が引き続き行われた。一般講演(4)「マウスXⅧ型コラーゲンの組織内局在」と題して重井医学研究所の内藤一郎先生らが講演された。この司会は新井成之先生(㈱林原生物化学研究所・藤崎研究所)が担当された。

一般講演終了後、直ちに特別講演に移った。

特別講演は「薬物依存形成におけるdiazepam binding inhibitor (DBI)の役割」と題して川崎医科大学の大熊誠太郎教授・桂昌司先生が講演された。この司会は亀井千晃教授(岡山大・薬学部)が担当された。この会には62名の参加者があり、盛会のうちに終えた。特別講演終了後、亀井千晃教授のお計らいで薬学部の2階会議室で懇親会が行われた。矢部芳郎先生(名誉会員)の乾杯のご発声後、飲み物や料理をいただきながら、和気藹々と会員相互の親睦を深めた。

一般講演と特別講演の要旨は、以下に記載いたしますので、ご参照ください。

### 一般講演(1)

#### 白ネズミの食餌におけるエネルギー・食物繊維比と糞便の形状について

中永征太郎(ノートルダム清心女子大)

食餌条件をエネルギー(E)・食物繊維(Df)比にもとめ、食餌のエネルギー利用率を出来る限り低下させないで、しかも排便の効果が期待できるような食餌条件を白ネズミを用いて検索した。

まず、白ネズミの飼料組成はAIN-93標準食とした。供試飼料は、食物繊維含量を0、1、3、5、10%添加し、corn starchにより全体を100%とした。この場合のDf源は、日本人の食物摂取状況からもとめたFiber mixture(セルロース31%、ヘミセルロース34%、アルギン酸5%、ペクチン7%、乳果オリゴ糖16%、キトサン7%)を調製した。また、各飼料のE量はAtwater係数を用いて算出し、E/Df比をもとめた。白ネズミは、4週令のSD系雄を用いて、1群7匹として、5種類のDf含量の異なる飼料を3週間与え、糞便は、個体別に7週令後半の4日間採取した。この際の排便指標としては、1)糞便の形状(風乾状態の糞便の長径と短径をノギスにより測定)、2)風乾糞便重量、3)胃腸通過時間(7時間絶食後赤色カーミンを配合した飼料を一斉に摂食させ、赤色の糞便を排泄するまでの時間)の3項目とした。また、飼料の利用率は、風乾物利用率としてあらわした。

以上の条件下において、糞便の短径とその重量ならびに利用率は、Df0%群に比して1%以上の群が統計

的に有意な差となった。また、糞便の長径と胃腸通過時間においては、Df5%以上の群が、0%食群との間に有意な差として認められた。これらのことから、食餌中に5%以上のDfを含むことにより、糞便の形状、飼料の消化性、胃腸通過時間の短縮効果がみられた。この食餌条件としてのE/Df比は、78kcal/Dfg以下となった。

本実験結果の範囲内において、食餌の利用率の低下を出来る限り抑制し、しかも排便の効果を期待するための条件としては、Df含量を5%程度に維持し、Df1gあたりのE量を約80kcalに調製した食餌をあたえることが望ましい。

## 一般講演 (2)

### 育種選抜によるハムスター法改善の可能性について

野村 穰・久保田研二・小出一広・  
伊藤美千代・池田雅夫・栗本雅司  
(翰林原生物化学研究所・藤崎研究所)

我々は各種天然型生理活性物質を産生するヒト細胞の大量調製手段としてハムスター法を確立した。新生仔ハムスターに移植した細胞は固形腫瘍となるため効率的に細胞を得ることが可能である。しかしヒト血液由来細胞株はその起源や分化段階の違いなどのために多様であり、ハムスターへの着生、増殖が困難な細胞も存在する。

今回、対象としたBリンパ球系の細胞株(BL)も腫瘍としては難増殖性の細胞であり、ハムスターに対して様々な処置を検討しても細胞の大量調整が困難であった。

ハムスターは繁殖力を必要とするために遺伝的多型性を保持していることから、細胞の着生しやすさには遺伝的な能力差が影響する可能性がある。そこでハムスターの能力がBLの着生腫瘍重量に影響を及ぼしているか、またハムスターを育種選抜することでBLを効率的に調製することができるか、反復率からこの可能性を検討した。

細胞は新生仔に移植するため、同腹仔の平均着生腫瘍重量を、その家系の値として評価し(後代検定)、産次間の成績から相関係数(反復率)を算出した。家系間能力差を評価する場合、特定の母ハムスターによる移植仔の生育環境(永続的な環境要因)も反復率に影響を及ぼすため、移植仔を任意の母親の下で育成することでこの要因を相殺した。

分散分析によって39家系の平均着生腫瘍重量には家系間に能力差が認められたため、この中から9家系を選抜し次産の成績と産次間成績を比較したところ相関が認められた( $p < 0.05$ )。永続的な環境要因は

完全に否定できないものの、浸潤性の高さからハムスターに対して協調性のないBLであっても腫瘍形成にはハムスターの遺伝的能力が関与していることが明らかになった。またBL着生腫瘍重量と移植仔の血清中総IgM量に負の相関が認められた( $p < 0.001$ )。

今後、ハムスター育種選抜にはこのような移植成績の後代検定に基づく選抜に加え、細胞の多様性に対処できるよう、ヒト白血病SCIDマウスモデルや異種移植分野を通じて移植片維持に関与する液性因子等を選抜指標として検討する必要がある。

## 一般講演 (3)

### ラット脳波におよぼす抗ヒスタミン薬の影響

齊藤康一・亀井千晃  
(岡山大・薬学部・薬物学教室)

抗ヒスタミン薬はアレルギー疾患、炎症、掻痒感および動揺病の治療薬として用いられているが、そのいくつかはヒトに眠気を催し、脳波に著明な変化をきたすことが報告されている。今回、抗ヒスタミン薬であるdiphenhydramine、promethazine、chlorpheniramine、pyrilamineおよびepinastineの中枢神経系におよぼす影響について、パワースペクトル法を用いた脳波の周波数解析を用いて検討した。

体重250-350gのWistar系雄性ラットを用い、あらかじめ前頭葉皮質、海馬および扁桃核に脳波誘導用の単極電極を植え込んだ。実験は動物が比較的覚醒状態を維持している夕方7時から開始した。薬物は全て経口投与した。

生理食塩液を投与した対照群では、前頭葉皮質および扁桃核の脳波は低振幅速波、海馬の脳波は著名な $\theta$ 波を示し、脳波のパワースペクトル値に変化は認められなかった。Diphenhydramine (10mg/kg)、promethazine (10mg/kg)、chlorpheniramine (5mg/kg)およびpyrilamine (20mg/kg)を投与した場合、投与後30分頃より、前頭葉皮質および扁桃核では脳波の高振幅徐波化を示し、海馬の $\theta$ 波の規則性が消失した。脳波のパワースペクトル値においても、低周波領域( $\delta$ 波領域)が有意に増加した。Epinastine (50mg/kg)はパワースペクトル値に対し有意な変化を示さなかった。

以上の成績より、検討した抗ヒスタミン薬の中で、脳波の徐波化作用は、chlorpheniramineが一番強く、次いでdiphenhydramineとpromethazineが同程度で、pyrilamineの順であることが明らかになった。中枢への移行性の低いepinastineは、ほとんど中枢作用を示さないことが判明した。

## 一般講演 (4)

### マウスXVⅢ型コラーゲンの組織内局在

内藤一郎・香川 恵・二宮善文\*・佐渡義一  
(重井医学研究所・\*岡山大学・医学部・分子医化学)

XVⅢ型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖( $\alpha 1$ (XVⅢ))は両端の非コラーゲン領域(NC domain)を挟んでGly-X-Yで構成されるコラーゲン領域を持ち、この領域にはGly-X-Y配列の乱れる部分(interruption)を多く持つことからmultiplexin familyに分類される。その機能ははまだ十分明らかにされていないが、マウスでは血管平滑筋周囲やその他一部の基底膜に局在することが明らかにされている。

一方、O'Reillyらは癌組織の血管新生を抑制する物質としてEndostatinを発見し、後にこれが $\alpha 1$ (XVⅢ)のC末端側NC domainの一部に相当することを明らかにしている。我々は $\alpha 1$ (XVⅢ)そのものの機能についても興味を持ち、 $\alpha 1$ (XVⅢ)に特異的なモノクローナル抗体を用いてマウスでの局在を調べ、週齢により局在の変化が起こることを発見した。すなわち、胎生期ならびに幼弱な時期には $\alpha 1$ (XVⅢ)は広く全身の基底膜に分布し、しかし週齢を経るに連れその分布は血管平滑筋周囲や一部の基底膜に限局されることを見いだした。また、血管内皮細胞下の基底膜は週齢に係らずわずかな量しか見いだされなかった。 $\alpha 1$ (XVⅢ)はマウスでは幼弱な時期に豊富に発現され、したがって組織の形態形成に関わることが推定される。しかし $\alpha 1$ (XVⅢ)ノックアウトマウスでは何ら異常が見いだされないと報告もあり(Olsen私信)、これ単独ではなく複数のコラーゲンが相補的に働くものと考えられる。血管内皮増殖抑制因子としての機能は、血管内皮が破壊された場合など $\alpha 1$ (XVⅢ)が酵素的に消化され、これが働いて不要な血管新生を抑制するものと考えられていたが、実際には内皮下には $\alpha 1$ (XVⅢ)はほとんど存在せず、むしろ血管平滑筋細胞基底膜に存在する $\alpha 1$ (XVⅢ)にその役割が期待されている。

## 特別講演

### 薬物依存形成におけるdiazepam binding inhibitor (DBI)の役割

大熊誠太郎・桂 昌司  
(川崎医科大学・薬理学教室)

アルコール(エタノール)を含む依存性薬物による精神および身体依存形成機序については、神経化学的、薬理学的観点などから多くの研究が行われているが、未だ統一の見解が得られていない。我々は、特にアルコール依存に関して、その退薬症候として

不安が著明に認められることに注目し、内在性不安誘発物質として同定されているDBIおよびそのmRNAの発現とアルコール依存形成との機能的相関性について、アルコール依存マウス大脳皮質および初代培養マウス大脳皮質神経細胞を用いて検討した。

アルコール吸入法により身体依存が形成されたマウスの大脳皮質では、DBIおよびDBI mRNA発現は対照マウスに比して有意に増加し、かつ退薬症候発現時にはこれらの発現は依存形成時の場合よりさらに増強した。また、中枢系benzodiazepine (BZD)受容体 antagonistであるflunitrazepamの併用はこれらDBIおよびDBI mRNAの発現を完全に抑制した。

初代培養マウス大脳皮質神経細胞に50mMのアルコールの3日間の曝露により、DBI mRNA発現は有意に増加するのみならず、アルコール曝露休止後24時間後にはさらにその発現が亢進した。一方、アルコールとBDZ受容体agonist、inverse agonist (Ro15-4513)、およびantagonist (Ro15-1788; flumazenil)を同時に曝露すると、アルコール長期曝露により誘発されるDBI mRNA発現の増加は完全に抑制されたが、GABA受容体agonist (muscimol)およびantagonist (bicuculline)はいずれもDBI mRNA発現に影響を与えなかった。

以上の結果は、DBI発現がアルコール依存形成及び退薬症候発現に密接に関与していること、またアルコールはBDZ受容体の構造修飾を介してDBI発現を誘発する可能性があることを示唆すると考えられる。

アルコール以外の依存性薬物としてnicotineおよびmorphineの長期投与による大脳皮質におけるDBI mRNA発現はいずれの場合にも増加し、morphineの場合には、退薬症候発現時にはアルコール依存の場合と同様に、依存形成時に比してその発現はより著明であった。従って、依存性薬物により誘発される精神および身体依存形成にDBIが関与している可能性は高いと考えられる。

\*\*\*\*\*

## 平成9年度理事会報告

平成9年度の理事会は2回開催された。第1回目は7月12日(土)12時30分から13時まで岡山大学農学部で、第2回目は11月28日(金)12時20分から12時40分までメルパルクOKAYAMAで行われた。

### 第1回理事会

①平成8年度の活動報告：岡山県新技術振興財団との共催による2回(第31回、第32回)研究会の開催、第31回研究会は6月29日(土)川崎医科大学で、第32回研究会は11月29日(金)ルネサンス岡山で開催、第13号研究会報の発行(9月)、役員を選任(10月)