

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)

29日)、常務理事会の開催(5月28日、9月17日、10月29日)の報告があった。

②平成8年度の会計収支決算報告：平成8年度(1月1日から12月31日まで)の収入、支出、残高の状況についての報告があった。中永征太郎先生、河本泰生先生の監事によって5月27日会計監査が行われたことの報告があった。なお、前年度繰越金(707,325円)を含む収入額は1,092,764円、一方、支出額は381,132円で、残高は711,632円となり、次年度繰越金として組み入れる報告があり、了承された。

③平成9年度の活動計画：第33回研究会は本日(7月12日)岡山大学農学部において、また、第34回研究会は11月下旬から12月上旬に公共施設においていずれも岡山県新技術振興財団との共催で開催する予定であることが報告された。創立15周年記念となる第34回研究会の具体的な開催日時、内容については後日常務理事会で検討することが了承された。第14号研究会報の発行と理事会、常務理事会の開催(年内にあと各1回)を予定している。

第2回理事会

①平成9年度の活動報告：特別講演会は3月6日に、第33回研究会は7月12日岡山大学農学部で、第34回研究会は本日(11月28日)、メルバルクOKAYAMAで、いずれも岡山県新技術振興財団との共催で開催されていること、第14号研究会報が10月下旬に発行され、11月上旬に会員に送付されたこと、理事会は7月12日、11月28日、常務理事会は5月29日、10月7日に開催されたことが報告された。

②平成9年度の会計収支中間報告：1月1日から11月27日までの収入、支出、残高状況について中間報告があった。収入額は962,998円(前年度繰越金711,632円含む)、一方、支出額は492,490円で、残高は470,508円であることが報告され、了承された。

③次回(第35回)の研究会の開催：平成10年6～7月に会員持ち回りの会場で一般講演を中心に開催することが報告された。具体的には常務理事会で検討することが了承された。

④第15号の研究会報の発行：会報は平成10年の8月頃に発行することが報告された。