

た。PGC-1の抑制メカニズムは複数あることが示唆された。次に、PGC-1の本来のターゲットである糖新生にかかわる phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) プロモーターを用いて、ERR α の影響を検討した。Hepatooma 細胞において、ERR α はPGC-1によるPEPCKプロモーターの転写活性を抑制した。
(結論)

以上より、ERR α はPGC-1の転写活性を抑制するという新しいメカニズムが推測された。今後、心筋細胞においてPGC-1を調節する他の転写因子、および細胞内シグナル経路の検討を行う予定である。

MAP キナーゼ及びカスパーゼを介したエリスロポエチンの抗アポトーシスシグナル解析

内科学講座血液学部門 森 政樹

エリスロポエチン (EPO) は赤芽球系前駆細胞の増殖と分化を調節する最も重要なサイトカインであるが、増殖シグナル伝達とアポトーシス抑制シグナル伝達の双方に働くと考えられている。EPOがその受容体に結合すると、JAK, STAT, MAP キナーゼ, PI3キナーゼなどのシグナル伝達物質が活性化され、赤芽球系前駆細胞の増殖、分化が巧妙に調節されることが知られているが、EPOのアポトーシス抑制シグナルの伝達経路についてはまだ十分に解明されているとは言えない。我々は、増殖因子の作用機序のひとつであるアポトーシス制御に注目し、特に赤血球系造血に及ぼすEPOのアポトーシス抑制作用について、EPO依存性ヒト白血病細胞株 UT-7/EPO 及びヒト胎児血由来 CD34陽性造血幹細胞から分化させた赤芽球系前駆細胞を用いて検討し、以下の結論を得た。

(1)EPO 依存性ヒト白血病細胞株 UT-7/EPO は EPO 除去後、時間依存性にアポトーシスに陥り、その割合は48時間で18.6%、72時間で32.1%、96時間で41.6%であった。(2)EPO 除去で誘導されるアポトーシスにおいて、著明な Bcl-xL 蛋白の発現低下とカスパーゼ 3, 6, 8 の活性化を認めた。また、ICAD の分解が観察さ

れた。(3)EPO 除去で誘導されるアポトーシスは、汎カスパーゼ阻害剤 VAD 添加で12.6%にまで抑制できた。(4)EPO 添加条件下でも MEK1/2阻害剤 U0126 100 μ M 前処置にて38.9%の細胞にアポトーシスが誘導されたが、このアポトーシスは VAD 前処理にて阻止された。この時、蛋白レベルでの Bcl-xL の発現は増加していた。(5)ヒト胎児血から磁気ビーズ法を用いて CD34陽性造血幹細胞を回収し、EPO, IL-3, SCF 存在下に培養、分化させて純化した赤芽球系前駆細胞を採取した。(6)赤芽球系前駆細胞を EPO 添加条件で培養しても、U0126による ERK1/2の活性化阻害で40%以上の細胞にアポトーシスが誘導されたが、VAD 前処理にてこれが阻止され、蛋白レベルでの Bcl-xL の発現は増加していた。

以上より、赤血球系造血における抗アポトーシス作用に関しては MAP キナーゼ経路が重要であり、EPO 存在下における MAP キナーゼ経路は、Bcl-xL のメッセージレベルでの調節と、下流のカスパーゼ経路を抑制して Bcl-xL の蛋白レベルでの切断を抑制する二重の経路により、抗アポトーシス作用を発揮することを示した。同経路は、赤血球系造血における EPO のシグナル伝達経路として、既知の JAK/STAT, PI3キナーゼ/AKT を介した経路とは異なる、カスパーゼを介して Bcl-xL の発現を調節する新規のアポトーシス抑制経路として重要であり、以下に報告した。

Mori M, Uchida M, Watanabe T, Kirito K, Hatake K, Ozawa K and Komatsu N. Activation of extracellular signal-regulated kinases ERK1 and ERK2 induces Bcl-xL up-regulation via inhibition of caspase activities in erythropoietin signaling. *J Cell Physiol.* 2003; 195: 290-297.

胎児心不全での一酸化窒素による重要臓器への血流再分布現象のメカニズムとその発達

小児科学講座

菊池 豊, 白石裕比湖, 桃井真里子

胎児において頻脈性不整脈として心房粗動が認められることが知られている。心内奇形を合併している場合には、早期に治療しないと心不全をきたし、胎児水腫あるいは胎児死亡にいたる場合もあり得る。これまでの検討では、明らかに心房粗動をきたすと心拍出量が低下することが知られており、そのために、胎児の心不全をきたすと考えられている。また、臍帯血流の低下に伴って、胎児の脳血流の再分布現象も臨床的には知られており、重要臓器への血流の維持機構も胎児には存在する。

われわれは、胎児心不全の主な病態である頻脈性不整脈、特に心房粗動に着目して、その異常な循環動態下に脳血流がどのように変化し、維持機構が働いているのか、羊胎仔を用いて検討した。

対象 羊胎仔6頭(平均体重 2.5 ± 1.4 kg, 平均在胎日数 124日)

方法 妊娠羊6頭に、マーカイン7mlによる硬膜外麻酔を施行した。上肢の表在静脈から20ゲージの静脈留置針を挿入し、乳酸リンゲル液を60ml/時の速度で点滴静注した。必要に応じて、ケタラール40mgを静注し、鎮静を行った。母体の腹壁を切開し、続いて子宮を切開して、胎仔の右頸部を露出した。カットダウン法により、右総頸動脈を確保し、TRANSONIC社製超音波トランジットタイム血流計T108を装着した。次に、右第4肋間側開胸にて右心房を露出して、針電極を右心耳に縫着した。

ペーシング PHILIP社製TP300ペースメーカーにて、1)ペーシングなし、2)200回/分、3)300回/分、4)350回/分、5)400回/分のペーシングを行った(4mA, 2ms)。

検討項目 右総頸動脈血流を脳血流として、最高血流速度、平均血流量を測定した。

統計 有意差の検定には、一元配置分散分析を行い、各群間の比較にはFisher's PLSDを用いた。

結果

平均脳血流量 (ペーシングレート/脳血流量±標準偏差) ペーシングなし/ 48 ± 18 ml/kg/min, 200回/分/ 53 ± 18 ml/kg/min, 300回/分/ 44 ± 24 ml/kg/min, 350回/分/ 36 ± 15 ml/kg/min,

400回/分/ 38 ± 21 ml/kg/min。平均脳血流量に有意な変化は認められなかった。

最高脳血流速度 (ペーシングレート/脳血流速度±標準偏差) ペーシングなし/ 177 ± 55 ml/min, 200回/分/ 176 ± 136 ml/min, 300回/分/ 148 ± 36 ml/min, 350回/分/ 128 ± 26 ml/min, 400回/分/ 146 ± 44 ml/min。350回でペーシングした場合、ペーシングなし、200回/分と比較して有意に低下が認められた。

考案

胎児において心房粗動は異常な循環動態であり、長期間にわたって心房粗動が持続すると心拍出量の減少から心不全に陥る。我々は、特に妊娠後期に臍帯血流が障害された場合に見られる脳血流の再分布現象に注目して、同様の重要臓器への血流維持機構が心房粗動の場合に認められないかどうかの検討を行った。

腕頭動脈の血流量はペーシングを行っても一定の値を示し、心房粗動下にも脳血流は維持されることが確認された。今までの検討からペーシング数が多くなるにつれ、心拍出量が低下することがわかっている(特に350回/分以上)、明らかに再分布現象が認められた。

再分布現象がどのような機序で起こっているのかを明らかにするため、当初の予定では強力な血管拡張作用を持つ一酸化窒素の関与を検討する予定であったが、今回は再分布現象の確認にとどまった。今後、一酸化窒素合成阻害薬の投与による検討を行いたい。

妊娠中毒症妊婦における末梢血中Tc1細胞比率の検討

産科婦人科学講座 大口 昭英

研究の背景と目的

初産婦に比べて経産婦で妊娠中毒症発症率が有意に減少すること、妊娠前の精子抗原への曝露期間が長いほど妊娠中毒症の発症率が低いことなどから、妊娠中毒症の発症には免疫学的機序が関与していると考えられている。妊娠中毒症妊婦では、CD8⁺リンパ球の活性化が起こって