

体の感受性の相違によるものと考えられた¹。次に、亜酸化窒素とセボフルレンの麻酔効果を正常マウスと KO マウスで比較したところ、セボフルレンの作用には相違が認められなかったが、亜酸化窒素の作用は用量依存性に KO マウスで減弱し、亜酸化窒素の麻酔作用の一部が NMDA 受容体を介していることが示された³。さらに、GABA_A受容体作動薬と考えられている静脈麻酔薬（ペントバルビタール、ジアゼパム、プロポフォール）の麻酔効果を正常マウスと KO マウスで比較したところ、いずれも KO マウスで効果が減弱していることが判明し⁴、興奮性麻酔薬のみならず、これらの抑制性の静脈麻酔薬も NMDA 受容体が関与していると考えられた。

これまで麻酔薬と受容体との特異性は主に *in vitro* レベルで検証されてきたが、今後は個体レベルの評価や解析が必要である。本研究ではターゲットレセプターをピンポイントでノックアウトしたマウスを用いることで、興奮性麻酔薬であるケタミン、亜酸化窒素のみならず、従来抑制性麻酔薬として分類されている静脈麻酔薬の麻酔作用が一部 *in vivo* レベルで NMDA 受容体 $\epsilon 1$ サブユニットを介することが示唆された。

1. Sato Y, Kobayashi E, Hakamata Y, et al.: Chronopharmacological studies of ketamine in normal and NMDA epsilon1 receptor knockout mice. *Br J Anaesth* 2004; 92: 859-64
2. Sato Y, Kobayashi E, Hakamata Y, et al.: Dosing time-dependent effect of ketamine in mice and abrogation in NMDA receptor epsilon1 subunit knockout mice, American Society of Anesthesiologists 2003 Annual Meeting. San Francisco, California, 2003
3. Sato Y, Sato A, Murayama T, et al.: Effect of targeted NMDA receptor epsilon1 subunit gene disruption on nitrous oxide anesthesia in mice, American Society of Anesthesiologists 2004 Annual Meeting. Las Vegas, Nevada, 2004

4. Sato Y, Wainai T, Murayama T, et al.: Contribution of NMDA receptor epsilon1 subunit to anesthetic effect of GABAergic agents in mice, 27th Congress of the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Helsinki, Finland, 2003

霊長類の小脳による随意眼球運動制御の神経機構の解明

地域医療学系 精神・神経・筋骨格疾患学
4 学年 平松 敬人

I 目的

小脳と大脳の共同作用で制御される随意運動発現のメカニズムは現在の脳研究の主要なテーマの一つである。我々はカニクイザルを用いて随意眼球運動に関与する神経回路を同定するため、眼球運動反射に関与する小脳片葉に隣接する傍片葉岩様小葉 (LP) と眼球運動関連大脳領域との結合関係を調べたところ、LP は対側頭頂葉視覚連合野 (MT/MST 野) と橋核を經由した結合関係が存在し、かつ小脳中位核と歯状核の眼球運動関連領域に出力することが明らかとなり、LP が視覚性随意眼球運動に関与することが示唆された。本研究では、LP を損傷し随意眼球運動への影響を調べた。

II 方法

3 頭の日本猿 (C,N,E) を用いた。サッケード眼球運動と滑動性追跡眼球運動を同時測定するために、視標をステップランプ状に動かした。また滑動性追跡眼球運動の適応パラダイムを用いて運動学習を評価した。

損傷は一側 LP にイボテン酸溶液を注入し行った。損傷後は経時的に計測を行い、損傷前値と比較し影響を評価した。生理実験終了後、脳を灌流固定し組織学的に損傷部位を同定した。

III 結果

損傷側 LP は 3 例とも組織学的に損傷が確認された。

A 滑動性追跡眼球運動への影響

- 1 initial pursuit (IP) 速度：
3例とも有意な変化は認められなかった。
 - 2 post-saccadic pursuit (PSP) 速度：
損傷側と下方において損傷直後著明な減少が見られた。
- B サッケード眼球運動への影響 (catch-up saccade (CS) 振幅)
損傷側方向：N, E の2例で検討したが、1 - 3割 CS 振幅が減少した。
下方向：C, N で持続的な約1割のCS 振幅の減少が見られた。
- C 滑動性追跡眼球運動の適応への影響
PSP 速度の増加率と時間経過は損傷前に比し3例とも有意差は見られなかった。

IV 考察

本研究結果は LP が同側方向への滑動性追跡眼球運動の PSP 速度制御に関与することを強く示唆する。低下した PSP 速度の回復に関しては、他の小脳部位による代償の可能性が指摘される。サッケード眼球運動に関しては、少なくとも小振幅の運動においては、LP がその振幅の制御に関与している可能性がある。LP の損傷は適応パラダイムに影響しなかった。適応パラダイムに関しては、前頭眼野や小脳半球第 VII 小葉、小脳傍虫部の不活化や損傷が適応パラダイムによる運動学習に影響することがすでに我々のグループにより確認されている。

腹膜播種を標的とした卵巣癌遺伝子治療に関する基礎的研究

地域医療学系 生殖・発達医学 4 学年
竹井 裕二

卵巣癌は近年増加傾向にあり、現在、婦人科癌の中で最も死亡数の多い疾患である。卵巣癌は少なくとも初期においては無症状のことが多く、そのため半数以上の患者が腹水貯留や腹膜播種をきたした進行癌で発見される。現在の治療法だけでは既に限界がきており、新たな治療戦略の開発が必要となっている。

悪性腫瘍の進展には血管新生が大きく関与している。卵巣癌においても原発巣および転移巣

の増殖に血管新生が重要な働きをしている。それゆえ、血管新生阻害は腹膜播種の抑制につながり、ひいては進行卵巣癌の予後を改善出来る可能性がある。本研究では、VEGF 受容体のひとつである VEGFR-1 (Flt-1) の可溶性である soluble Flt-1 (sFlt-1) が卵巣癌の腹膜播種抑制能を有するかどうか、さらに、その臨床応用を目指し sFlt-1 発現 AAV ベクターを用いた卵巣癌遺伝子治療の可能性について検討した。

sFlt-1 発現株 (SHIN-3/sFlt-1) と LUC 発現株 (SHIN-3/LUC) を用いた。SHIN-3/sFlt-1 と SHIN-3/LUC をヌードマウスの皮下もしくは腹腔内に接種した。次いで、遺伝子治療モデル実験を行うため、AAV1-sFlt-1, AAV1-LacZ を作製した。ヌードマウスの後肢骨格筋にベクター粒子を注射した後、SHIN-3 をヌードマウスの皮下もしくは腹腔内に接種した。

SHIN-3/sFlt-1 の皮下腫瘍の増殖は、顕著に抑制された ($p < 0.01$)。細胞の腹腔内接種では、SHIN-3/sFlt-1 接種群は SHIN-3/LUC 接種群と比較し、腹水量 ($p < 0.01$)、腹膜播種重量 ($p < 0.001$) ともに有意に少なかった。また、SHIN-3/sFlt-1 接種群では SHIN-3/LUC 接種群に比し、生存期間の有意な延長がみられた ($p < 0.05$)。遺伝子治療モデル実験では、SHIN-3 皮下腫瘍の増大は、AAV1-sFlt-1 筋注群で、AAV1-LacZ 筋注群と比べ、有意に抑制された ($p < 0.05$)。腹膜播種の重量は、AAV1-sFlt-1 筋注群において、AAV1-LacZ 筋注群に比べ有意に少なかった ($p < 0.05$)。

sFlt-1 には血管新生抑制を介して、卵巣癌の腫瘍増殖抑制と腹膜播種抑制効果のあることが確認された。また、sFlt-1 発現 AAV ベクター (AAV1-sFlt-1) を筋注することによっても、腫瘍増殖抑制および腹膜播種抑制に成功した。以上より、sFlt-1 による、腹膜播種を標的とした卵巣癌遺伝子治療の可能性が示唆された。

インターロイキン-10 の体内発現による動脈硬化の抑制

地域医療学系 循環器・呼吸器疾患学
吉岡 徹

目的