

RAB7) および、低発現の 1 遺伝子 (EDG-1) の発現をリアルタイム RT-PCR で解析したところ、高発現の 3 遺伝子は正常肺組織に比べ癌で発現が増加しており、低発現の 1 遺伝子は正常肺組織に比べ癌で発現が減少していた。これらの遺伝子の発現と臨床病理因子、EGFR 遺伝子変異との相関を解析したが、有意な相関を示す因子はなかった。【まとめと考察】 ヒト肺腺癌細胞株 PC14 から多臓器転移クローン PC14Ad を単離し得た。PC14Ad と親株の間で、28 遺伝子が 10 倍以上発現変動していた。4 遺伝子について臨床検体での発現を解析すると正常肺組織と癌組織での発現量に差があり、これらの遺伝子は肺癌の発生、進展および転移に関与している可能性が考えられた。

2. エフェクターCD8T 細胞の活性化誘導細胞死における Fas-FasL シグナルの役割

矢島 俊樹, 八巻 英, 遠藤 秀紀
田中司玄文, 桑野 博行

(群馬大院・医・病態総合外科)

【目的】 腫瘍免疫応答においてエフェクターCD8T 細胞の活性化誘導細胞死 (AICD) の分子機構は不明であり、これを解明し制御することはエフェクターCD8T 細胞を長期に生存させる新規癌免疫療法の開発につながると考えられる。本研究では、AICD の分子機構を解明するためアポトーシス誘導において重要な Fas-FasL シグナルの関与を検討した。【方法と結果】 gld マウス (FasL 変異マウス), lpr マウス (Fas 変異マウス) または C57BL/6 マウスに卵白アルブミン産生 EL-4 (EG.7) を皮下接種し経時的に腫瘍径を測定した。腫瘍径は、接種 14 日目まで 3 群間で有意な差を認めなかったが、それ以後では正常マウスと比較し gld マウスおよび lpr マウスで有意に小さかった。腫瘍局所、所属リンパ節または脾臓における抗原特異的 CD8T 細胞の割合を OVA₂₅₇₋₂₆₄ H-2K^bペプチドによる染色にて検討すると、それは接種 14-17 日目までピークを迎えるが 3 群間で有意な差はなく、21 日以後では正常マウスで減少するのに対し gld マウスおよび lpr マウスでは減少しなかった。【結語】 エフェクターCD8T 細胞のアポトーシスに Fas-FasL シグナルが重要であることが示された。今後、Fas-FasL 遺伝子を制御する癌免疫療法への応用が期待される。

3. 核内受容体 PPAR γ の新規転写共役因子 PDIP1 のクローニングとそのノックアウトマウスの解析

吉野 聡, 佐藤 哲郎, 登丸 琢也
石塚 高広, 橋本 貢士, 洪沢 信行
山田 正信, 森 昌朋

(群馬大院・医・病態制御内科)

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ は、核内受容体スーパーファミリーに属する転写因子である。PPAR γ は、標的遺伝子のプロモーター領域に存在する PP 応答領域に retinoid X receptor とヘテロダイマーを形成して結合し、リガンド依存性にその転写活性を増強することによって脂肪細胞分化促進、アディポカイン分泌調節、インスリン感受性増強、抗動脈硬化、抗腫瘍作用など生体内で多彩な機能を発揮すると考えられている。核内受容体によるリガンド依存性転写活性化には、蛋白-蛋白結合を介して受容体にリクルートされる種々の転写共役因子複合体が必須であるが、他の核内受容体に比べ PPAR γ の転写共役因子として確立されたものは未だ数少ない。近年 PPAR γ の DNA 結合領域 (DBD) に結合し、その重要な転写共役因子として機能する PPAR γ coactivator 1 (PGC-1) α がクローニングされ、その生理的機能解析がなされているが、PGC-1 α の発現は主に脂肪細胞に限局しており、生体内における多彩な PPAR γ の作用発現には PGC-1 以外の転写共役因子が関与する可能性が考えられた。そこで、私達はヒト PPAR γ の DBD をベイトとし、酵母ツーハイブリッド法を用いて PPAR γ の新規転写共役因子のクローニングを試みた。その結果、機能未知のヒト EST, KIAA1769 の C 末端側 cDNA と 100%ホモロジーを示すクローンが得られ、同部位が PPAR γ の DBD からヒンジ領域に結合することを確認し、PPAR γ -DBD-interacting protein1 (PDIP1) と命名した。その後興味あることに PDIP1 は、他のグループがラット肝臓から精製した PPAR α に結合する蛋白複合体 (PPAR α -interacting complex, PRIC) の中の一分子 PRIC285 と同一の蛋白であることが判明した。培養細胞を用いた transfection 系において、PDIP1 は PPAR γ のみならず PPAR α のリガンド依存性転写活性化作用を増強したことから、PDIP1 が PPAR family 共通の転写共役因子として機能する可能性が推察された (Endocrinology, 2006)。本研究では、この PDIP1 の生理的機能を解析する目的で、ヒト PDIP1 isoform とマウス PDIP1 cDNA のクローニングを行い、更に PDIP1 ノックアウトマウスの樹立に成功したので、その糖・脂質代謝異常の有無の解析結果も含めて報告する。