

P3-50**無線超小型 3 軸加速度センサを用いた頸椎症性脊髄症に対する歩行時解析**

(社会人大学院 3 年整形外科学)

○西村 浩輔

(整形外科学)

遠藤 健司、依藤麻紀子、上野 竜一

宍戸 孝明、山本 謙吾

【目的】 頸椎症性脊髄症性 (cervical spondylotic myelopathy: CSM) による歩行障害は、易転倒性となり頸髄損傷の発症など重大な後遺症を引き起こす可能性がある。

今回我々は無線超小型 3 軸加速度センサを用い痙性歩行を有する患者と、健常者の歩行解析を試み、転倒危険因子検索のため、基礎的データを検討したので報告する。

【方法】 健常群 18 例 (平均 32.8 歳) と、自立歩行が可能な CSM 群 15 例 (平均 59.6 歳) を対象とした。3 軸加速度センサはワイヤレステクノロジー株式会社 小型無線ハイブリットセンサ WAA-006 を用いた。CH1 に圧フィルムを接続し足底に設置し、歩行周期のマーカーとした。CH2 は大転子部に CH3 は仙骨部に設置した。上下、前方、左右方向の加速度それぞれの最大振幅と、一歩行周期中の多相波を計測した。被験者は 10 m の連続歩行を 3 回のモニタリングを行い、最も安定した波形を記録した。

【結果】 一歩行周期は、健常群 1.02 ± 0.06 秒、CSM 群 0.94 ± 0.19 秒と両群で明らかな有意差は認めなかった。CSM 群の上方向、前後方向の加速度の最大振幅は、大転子部では健常者に比べ有意に大きく、仙骨部では有意差をみとめなかった。内外側方向の最大振幅では、仙骨部で大きく、大転子部で小さかった。また、CSM 群において、3 軸方向ともに波の多相性をみとめた。

【考察および結論】 今回の結果から、CSM 群では接地時における腓腹筋の反射性収縮を反映し、それを体幹、股関節で代償して体幹動揺を減少させている様子が観察され、転倒しづらい痙性歩容の特徴を表していると考えられた。歩行の自立した痙性歩行は、立脚肢に比べ仙骨部での不安定性は軽度であったことから、仙骨部の動揺性が、易転倒性の警鐘と判断することができるか今後の検討としたい。

P3-51**細胞内タンパク分解系を標的としたマクロライド系抗生剤とボルテゾミブとの併用による多発性骨髄腫の新規治療法の検討**

(生化学)

○森谷 昇太、車 暁芳、阿部 晃久

友田 燐夫、宮澤 啓介

(乳腺科)

小松誠一郎

(医学部 6 年)

川口 寛裕

(内科学第一)

後藤 明彦

(医学総合研究所)

稲津 正人

ユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー-リソソーム系は細胞内タンパクの二大分解機構として機能している。我々は多発性骨髄腫 (MM) の治療薬であるプロテアソーム阻害剤 bortezomib (BZ) が MM 細胞株においてオートファジーを誘導し、オートファジー阻害剤 bafilomycinA₁ (BAF) との併用で相乗的な殺細胞効果が得られることを報告した。また、この殺細胞増強において、BZ によりプロテアソーム系が、BAF によりオートファジー系が阻害されることで、小胞体 (ER) 内腔に unfolded protein が蓄積されてアポトーシスが誘導される ER ストレス性細胞死の関与を報告した (Kawaguchi T, et al. Int J Oncol, 2011)。

近年、clarithromycin (CAM) や azithromycin (AZM) がリソソーム機能を阻害することでオートファジーの流れ (flux) を止めることが示唆されている。そこで各種マクロライド系抗生剤のオートファジー阻害効果および BZ との併用効果を検討した。

MM 細胞株に CAM、EM、AZM を添加すると、オートファゴソームマーカーである LC3B-II と p62 の増加が認められたことから、これら薬剤がオートファジーの flux を止める作用を持つことが確認された。これらマクロライド単独では MM 細胞株に対する細胞毒性は微弱であったが、BZ と併用するとアポトーシス増強が見られ、転写因子 CHOP を含めた ER ストレス関連遺伝子の発現増強が見られた。さらに、BZ とマクロライドの併用により CHOP の制

御下のアポトーシス関連遺伝子 (BIM, BAX, DR5, TRB3) の発現増強が認められた。両薬剤併用による殺細胞効果増強は、マウス線維芽細胞 (MEF) 株でも再現されたが、Chop 欠損マウス由来の MEF 細胞株では消失した。以上から、二大タンパク分解系の阻害は CHOP を介した細胞死を増強することが示唆された。

P3-52

膵癌細胞におけるコリントランスポーターの機能解析

(医学部3年)

○森山 充、佐々木 惇、細谷 龍作

戴 黎

(医学総合研究所)

稲津 正人

コリンは、全ての動物細胞にとって必要な必須栄養素であり、細胞膜の構成成分であるフォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの前駆体として利用されている。一方、神経系においては、神経伝達物質であるアセチルコリンの前駆体として重要な役割を担っている。最近、癌細胞においてコリンシグナル系の活性増加が観察され、細胞増殖との関連性が注目されている。また、PET を用いた各種癌の画像診断において ^{11}C -コリンや ^{18}F -コリンが用いられるようになり、コリンの癌細胞への集積性の高さが確認されている。従って、癌細胞はコリンを積極的に取り込み細胞増殖に利用していることが推察される。しかしながら、膵癌細胞におけるコリン取り込み機構については全く解明されていない。

本研究では、膵癌細胞株の MIA PaCa-2 および PANC-1 細胞を用いて、コリン取り込み機構の特徴を明らかにし、コリン輸送に関与するトランスポーターの分子実体を解明することを目的とした。MIA PaCa-2 および PANC-1 細胞は、時間依存性、濃度依存性および Na^+ 非依存性のコリン取り込み機構を有していた。これらのコリン取り込みは、細胞外 pH の低下および有機陽イオン系化合物により抑制された。更に、両細胞株ともに choline transporter-like protein 1 (CTL1) および CTL2 の mRNA が高発現していた。また、膵癌細胞株におけるコリン取り込みを阻害する有機陽イオン系薬物は、両細胞の

細胞死を誘導した。

以上の結果より、膵癌細胞株の MIA PaCa-2 および PANC-1 細胞は、コリン/ H^+ 交換輸送を有する CTL1 および CTL2 が高発現しており、これらのトランスポーターを介してコリンを輸送していると考えられた。更に CTL1 および CTL2 機能は、膵癌細胞における細胞死と深く関わっていることが示唆された。

P3-53

ガン浸潤・転移機構：ヒト子宮頸部ガン細胞 SKG-II における微小胞を介した EMMPRIN 分泌への syndecan-1 ヘパリン硫酸鎖の促進的関与

(東京薬科大学薬・生化・分子生物)

○佐藤 隆、伊東 晃

【目的】 ガン転移促進因子 EMMPRIN (EMP) は、ガン細胞膜上に局在するのみならず微小胞を介して細胞外へ分泌され、ガン細胞の移動や浸潤・転移に寄与する。演者らは、ヒト子宮頸部ガン細胞 SKG-II において EMP が膜結合型ヘパリン硫酸プロテオグリカンである syndecan-1 (SYND1) とそのヘパリン硫酸 (HS) を介して複合体 (EMP-SYND1) を形成すること、この複合体が全分子型 EMP (whEMP) 分泌に関与することを見出した。今回、EMP-SYND1 による whEMP 分泌調節と HS との関連性を明らかにするために、ヘパリン処理による EMP および SYND1 発現調節と両者の細胞内外分布を解析した。

【結果】 SYND1 siRNA を処理した SKG-II 細胞において、その産生抑制とともに細胞外 whEMP 量が減少した。また、ヘパリン処理により、i) 超遠心法により回収した微小胞中の whEMP 量は減少、ii) 逆に細胞内 EMP 量は増加、iii) 細胞内 SYND1 量は不変であることが判明した。さらに、ヘパリン処理した SKG-II 細胞の培養液中では、微小胞マーカーの一つである β -actin の量も減少した。

【考察】 SKG-II 細胞において、ヘパリンによる whEMP 分泌阻害は HS 介した EMP-SYND1 形成の競合的阻害によるものと示唆される。すなわち、SYND1 の HS は微小胞の形成とともに whEMP 分泌を促進的に調節しているものと示唆される。したがって、この複合体形成に依存した微小胞を介する