

資料11

下垂体特異的に発現している新規 遺伝子の細胞特異性の同定

異 圭太 (大阪大学・医・臨床検査診断学)

脳下垂体前葉からは甲状腺刺激ホルモン (TSH)、成長ホルモン(GH)、プロラクチン (PRL)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、性腺刺激ホルモン2種類(LH・FSH)の6種類のホルモンが5つの細胞より分泌されている。下垂体ホルモンを複数欠損する疾患があるが、これらの病因遺伝子は幾つか明らかにされただけである。先天性下垂体ホルモン複合欠損症の病因、自己免疫性下垂体炎の自己抗体、ならびに下垂体の細胞特異的な遺伝子の解明を目指し、ヒトにおいて下垂体特異的に発現している新規遺伝子 (cDNA) の断片を同定している。これらの新規遺伝子 (cDNA) の細胞特異性を霊長類の下垂体を使って調べることを目的とした。

mRNAの*in situ* hybridizationや免疫染色を行うため、死亡直後のサルの新鮮な下垂体組織を取り出して、液体窒素で凍結固定し、下垂体特異的に発現している新規遺伝子

(cDNA) の断片をプローブとして*in situ* hybridizationを行った。

現在、発現細胞を同定しているところである。

資料12

シトクロムP450薬物代謝酵素から見た肝系 間および家系(集団)間の比較研究

成田成、羽山恵美子、泉二奈緒美、佐藤哲男 (霊長類機能研)

マカクとヒトの肝を用い、シトクロムP450薬物代謝酵素の活性と含量、および光顕像を調べた。薬物代謝活性の測定は、ミソナと¹⁴C標識基質を37℃で所定時間反応後、遠心分離した上清の一部を TLC 展開させてイミダゾリイ(IA)によって行った。IA プラット上のP450分子種の検出と定量は、³⁵S標識二次抗体を用いてIAによって行った。シトクロムP450とb₅の定量はOmura & Satoの方法に従った。

肝P450酵素はヒトの公開データと比べて活性が高く、特に4A型CYP4A1の活性が高かった。H-E染色による光顕的観察では、マカクとヒトの間で種差はみられなかったが、27歳の肝実質細胞は他の若い動物のものより大きい傾向を示した。生化学的に27歳と5歳の肝を比較すると、P450(nmol/mg)は1.21と2.21、同様にb₅は0.56と0.83であった。ECOD(pmol/mg/min)は1050と2250、同様にCYP2C8/9/10は59と82、CYP2C19は15と48、CYP2D6は47と58、CYP3A4は446と719、CYP4A1は2180と4590であった。CYP2A6(pmol/mg microsome protein)は13.4と99.2、同様にCYP2B6は17.8と46.0、CYP2E1は8.1と9.4、CYP3A4は546.1と939.3であった。

本試験により、1)肝の4A型CYP4A1活性はヒトより高いこと、2)高齢肝の肝実質細胞は、若齢肝より大型化するが、シトクロムP450薬物代謝酵素の活性が低下し、含量が減少することから、機能的には低下すること、3)生化学的分析と組織学的観察との組合せは、機能的な違いを正確に把握するための手段として有効であること、が示唆された。