

## 37. 癌細胞における c-Myc による LAT1 の発現制御

獨協医科大学薬理学

林啓太朗, 安西尚彦

【目的】LAT1 は、ナトリウムイオン非依存性中性アミノ酸トランスポーターである。LAT1 の発現は胎児で高く、生後の正常個体では限られた組織に極僅かにみられるだけであるが、癌細胞においては LAT1 の発現が非常に高くなることがわかっている。さらに、LAT1 阻害剤が癌細胞のアミノ酸取り込みや細胞増殖を抑制することから、LAT1 は癌治療における標的分子としての期待が持たれている。しかし、LAT1 が癌細胞において高発現するメカニズムについてはよくわかっていない。そこで、本研究では LAT1 の癌細胞における発現メカニズムを調べることにした。

【方法】ヒト膀胱癌細胞株 MIA PaCa-2 細胞に siRNA を導入して LAT1 の発現を減少させ、アミノ酸の取り込みや細胞増殖への影響を調べた。また、レポーターアッセイにより、LAT1 のプロモーター領域、およびプロモーター活性化因子を同定した。

【結果】LAT1 siRNA により MIA PaCa-2 細胞におけるアミノ酸の取り込み及び細胞増殖が抑制された。また、LAT1 の上流約 300 bp の領域に非常に強いプロモーター活性が存在し、この領域に原癌遺伝子の c-Myc の結合配列が存在した。さらに、c-Myc の siRNA により LAT1 の発現は顕著に抑制された。また、c-Myc の過剰発現により LAT1 プロモーターの活性上昇が得られたが、c-Myc の結合配列に変異を導入すると、この活性上昇は見られなくなった。

【結論】LAT1 は MIA PaCa-2 細胞において主要なアミノ酸トランスポーターとして機能し、また細胞増殖に必須であることが明らかとなった。さらに、LAT1 の発現を促進する因子として、原癌遺伝子 c-Myc が同定された。この結果から、癌細胞においては c-Myc により LAT1 の発現が亢進すると考えられる。

## 38. 重症下肢虚血における皮膚灌流圧 (SPP) の有用性の検討

獨協医科大学形成外科学

梅川浩平, 朝戸裕貴, 鈴木康俊, 福田憲翁, 野村紘史, 沖 正直, 倉林孝之

【目的】足趾潰瘍の治療は、虚血によるものか否かの判断から始まる。皮膚微小循環の評価に使用される皮膚灌流圧 (SPP) は、創傷治癒と密接な関係があり、SPP が 30 mmHg 以下では創傷治癒機転が働きにくいとされている。しかし、しばしば SPP 値と臨床所見の乖離を認めることがある。今回、特に透析患者、非透析患者における SPP 値と創傷治癒の関連を検討した。

【方法】足部潰瘍があり、SPP 測定を行った症例で、その後の保存的治療の経過観察が行えたものを対象とした。切断術を行ったものは除外した。SPP は VASAMED 社製レーザードプラ PAD3000 を用いて測定した。潰瘍近傍の足背、足底の SPP 値と、糖尿病の有無、血液透析の有無、経過を調査した。

【結果】対象は 31 症例、37 肢であった。糖尿病患者は 26 例 (83.9%)、透析患者は 18 例 (58.1%) であった。治癒に至ったものは 20 肢であり、17 肢は不変または悪化を認めた。足背、足底で計測した SPP の内、低い値を代表値とした。非透析患者では、治癒に至った 11 肢中、10 肢が SPP30 以上であり、治癒に至らなかった 3 肢とも 30 未満であった。透析患者では治癒に至った 9 肢中、4 肢のみが SPP30 以上であり、逆に治癒に至らなかった 14 肢中、30 未満であったのが 4 肢であり、残り 10 肢は 30 以上であったが治癒に至っていなかった。

【考察】透析患者では特に、実際の虚血の程度に比べ、SPP 値が高くである場合や、逆に低くても治癒する症例が多かった。要因としては、透析前後の体液量や血圧の変動と、透析中の低血圧に対して使用される末梢血管収縮作用のある薬剤が挙げられる。また細動脈硬化により、実際の血圧よりも高く測定されてしまう可能性も考えられる。

【結論】非透析患者では SPP 値の信頼性は高いが、透析患者の SPP 値は信頼性が低く、治療方針を決定する際は、その他総合的な血行の判断が重要であると考えられた。