

P1-7.**アンチセンス分子を用いた RANTES 遺伝子の発現制御による慢性気道炎症の抑制効果に関する検討**

(大学院単位取得・外科学第一)

○平良 真博

(外科学第一)

木村 雅一、林 博樹、鈴木 明彦

梶原 直央、宮島 邦治、内田 修

加藤 治文

RANTES (Regulated upon Activation, Normal Tcell Expressed and Secreted) は気道炎症時に気道上皮などから分泌されるケモカインの一種であり、免疫細胞に対して強い遊走活性を有している。本実験はアンチセンス分子 (As) を用いて RANTES 遺伝子の発現を制御し、免疫細胞動態を抑制することで、気道炎症疾患に対する治療法としての可能性を検討したものである。

【対象と方法】 数種の As を作製、Vitro (マウス筋繊維芽細胞) に transfection 後、RANTES 発現の制御効果を検討した。Vitro 実験で最も RANTES 発現の制御が認められた As 分子を選択 (As-No. 4 と命名)、これを Vivo 実験において使用した。マウス慢性拒絶反応モデルとして、異所性気管支移植後の慢性閉塞性気管支炎 (BO) (Balb/c マウスの気管を C57BL/6 マウスに移植) を作成する。3つの実験群を作成 (① コントロール群、② sense-No. 4 の移植気管内 transfection 群、③ As-No. 4 の移植気管内 transfection 群)、経時的に犠牲死せしめ病理学および形態学的に考察を行った。

さらに同様のマウスモデルを用いて抗マウス RANTES 抗体 (mRANTES-Ab) の投与を行い、RANTES の蛋白発現制御を病理学および形態学的に比較検討した。

【結果と考察】 Vitro 実験において5種類の As を作成、この内 No4 と命名した As がマウス筋繊維芽細胞において最も RANTES の遺伝子発現を抑制した。Vivo 実験に於いて、マウスの気管グラフトの慢性拒絶反応の制御効果を、As-No. 4 を使用して RNA レベルで検討、さらに mRANTES-Ab を使用して蛋白レベルでも比較検討した。実験結果を踏まえ若干の文献的考察を交えて報告する。

P1-8.**ホスホマイシン投与による肺虚血再灌流抑制効果の検討**

(外科学第一)

○林 博樹、梶原 直央、内田 修

鈴木 明彦、平良 真博、加藤 治文

(八王子・呼吸器外科)

木村 雅一

【はじめに】 Fosfomycin (FOM) は抗菌作用と共に、リソソーム膜の安定化作用・免疫担当細胞の機能修飾作用等を有していることが、腎臓での動物実験で報告されており、さらに我々の施設では FOM 含有肺保存液の有用性を確認している。また抗炎症作用・細胞障害の予防・抗アレルギー作用等の薬理作用も証明されている。

【目的】 Ischemia-reperfusion (IR) injury は肺移植におけるグラフト機能障害の約 30% を占めており、今回我々は様々な生物学的活性を有する FOM を用いて虚血再灌流障害の抑制を試みた。FOM は in vitro で TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、産生抑制作用など炎症性サイトカイン産生の修飾作用および膜の安定化作用を有することが証明されている。さらに一酸化窒素合成酵素 (iNOS)mRNA 発現を抑制し、iNOS 産生量を減少させることにより NO の産生を抑制し、生体内での免疫応答の調節にも関与していると考えられている。FOM を用いて移植後の肺虚血再灌流障害の抑制効果を検討した。

【方法】 8~12週のラット (ルイス) を用いて全身麻酔下に開胸し、1時間左肺をクランプした。その後クランプを開放し1時間換気を行ない、終了5分前に右肺をクランプした。ホスホマイシン投与群、非投与群において各々ホルマリン固定、サイトカインの測定 (BALF)、動脈血ガス測定、湿乾重量比を比較検討した。

【結果、考察】 本研究により FOM 投与が虚血肺再灌流障害を抑制することが確認され、そのメカニズムとして炎症性サイトカインを介した免疫反応の関与が考えられた。