

研究会報告

第 68 回

東京医科大学免疫・アレルギー研究会

日 時: 平成 14 年 11 月 19 日 (火)  
午後 5 時 15 分~7 時 30 分

場 所: 東京医科大学病院 本館 6 階  
臨床講堂

当 世 人: 東京医科大学内科学第三講座

林 徹

特別講演: 真菌とアレルギー

国立相模原病院臨床研究センター  
アレルギー性疾患研究部 部長

秋山 一男先生

1. 慢性関節リウマチ患者末梢血単核細胞における転写因子  
発現量とステロイド感受性及び病態との関連例

(東京薬大臨床薬理学) 恩田 健二、林原絵美子、平野 俊彦  
岡 希太郎

(病院薬剤部) 細田 順一

(内科学第三) 阿部 治男、太原恒一郎、高梨 博文  
坪井 紀興、新妻 知行、林 徹

慢性関節リウマチ (RA) の治療薬として用いられるグルココルチコイド (GC) の薬効には個人差が認められるが RA における GC 耐性機構は明らかにされていない。今回我々は GC の薬効発現に関与すると考えられる GC 受容体 (GR)  $\alpha$  および AP-1 (c-Fos/c-Jun) の末梢血単核細胞における mRNA 発現量と *in vitro* の GC 感受性及び臨床的パラメータとの関連を調べた。c-fos mRNA 発現量は RA 患者では健常者に比べ高値を示した。*in vitro* の GC 感受性に基づき RA 患者を GC 感受性群と非感受性群に分けたところ、非感受性群では罹病期間が長い傾向が認められたが、c-fos、c-jun 及び GR $\alpha$ mRNA 発現量には両群間で差がなかった。RA における GR $\alpha$ mRNA 発現量と ESR および CRP との間に負の相関が認められた。RA における GC 感受性低下の機構は喘息において報告されているものとは一致しない可能性が示唆された。

2. TRAIL 誘導アポトーシスに於ける p27 Kip1 の影響

(免疫学) 下 邦明、古畑 昌枝、水口純一郎

我々は TNF ファミリーのリガンドによるシグナリングの解析を行ってきた。今回 mTRAIL によるアポトーシス誘導に p27 が阻害的に働く事を報告したい。

方法と結果: 1) 効果細胞にリコンビナント mTRAIL 発現 L 細胞 (mTRAIL/L) を用い、標的は WEHI231 マウス B リンフォーマ細胞及びそのトランスフェクタント (ベクター対照: Neo/W、p27Kip1 導入: p27/W、BclxL 導入: BclxL/W) を <sup>51</sup>Cr 標識して 16 hr の細胞障害試験を行い、p27/W と BclxL/W には障害抵抗性を認めた。

2) 同様に混合培養後 DiOC6 で染色し、FACS でミトコンドリア膜電位を測定して wt/W と Neo/W にのみ電位低下を認め、ミトコンドリアの関与を確認した。

3) 更に混合培養後、標的を Caspase8 活性測定キット (MBL 社) で活性測定し wt/W と Neo/W のみ活性を認めた。

4) 標的を核と細胞質に分画後ウエスタンブロットで p27Kip1 の局在を検討し、核と細胞質の双方に在る事を示した。

考察: これらの結果は、従来言われている核内での CDK 阻害活性以外にも細胞質内で p27 がアポトーシス阻害に係わる事を示唆する新たな知見を得た。

3. 小児アレルギー疾患と蛋白糖化反 (気管支喘と赤血球膜 Pentisidine)

(小児科学) 戸塚 隆太、細部 裕子、武隈 孝治  
星加 明德

(東薬大公衛) 吉原 一博、別府 正敏

糖化反応後期生成物 (AGE) は糖尿病だけでなく、酸化ストレスが関与する疾患での形成が指摘されている。中でも Pentisidine はその形成過程に酸化条件が必要な分子種である。我々は小児アレルギー疾患と生体内糖化反応との関連性について検討すべく、血清中と赤血球膜中 Pentisidine 濃度の測定を試みた。結果、アトピー性皮膚炎や非アトピー型気管支喘息の Pentisidine 形成は、健常者との比較で有意差は認められなかった。一方、アトピー型気管支喘息患者では血清および赤血球膜 Pentisidine 濃度が有意に高値を示し、重症度に比例した。同時に測定した酸化ストレスの指標である血清 8-OHdO 濃度は Pentisidine 濃度と有意な相関性を示した。このことより気管支喘息では疾患に基づく酸化ストレスが Pentisidine 形成を促進させているものと推定した。