

された。しかし、OVAにTNF- α を添加して喘息を誘導してもASK1欠損マウスの炎症細胞数と好酸球数はOVA単独よりもTNF- α 添加の方が高値を示したが、気道過敏反応と同様、野生型のレベルより低値であった。

【結論】 ASK1欠損マウスではOVA誘導性気管支喘息の発症が抑制され、TNF- α の低下とTNF- α 産生細胞が減少することから、ASK1は気管支喘息の発症にTNF- α の産生を介して関与すると示唆された。

5. アトピー性皮膚炎治療に向けた抗NF- κ B siRNA含有セリシゲル製剤の開発

(東京薬大・薬) 金沢 貴憲、志澤 由紀、武内 麻由
玉野くに子、遠藤 隆博、高島 由季
瀬田 康生、岡田 弘晃
(キッセイ薬品工業) 西田 渉、山田 昌樹

【目的】 我々はこれまで、NF- κ BのサブユニットであるRelAに対するsiRNA (siRelA)をアトピー性皮膚炎(AD)モデルマウスに投与することで症状が改善すること、また、細胞透過性ペプチドであるTat誘導体やタイトジャンクション開口作用をもつAT1002ペプチドを併用することで、siRNAの皮内透過性が向上することを報告している。本研究では、皮膚塗布型のsiRelA製剤の開発を目的とし、創傷治療のドレッシングや細胞増殖の足場として医薬分野への応用が期待されている、絹タンパク質の構成成分であるセリシン(SC)を基剤としたsiRelA/Tat+AT1002含有SCゲル製剤を新たに調製し、siRNAの放出特性、皮内送達性、AD治療効果について評価した。

【方法】 1%SC水分散液から加熱処理により抽出したSC溶液にsiRNA/Tat+AT1002溶液を加えゲル化することで、siRelA/Tat+AT1002含有SCゲル製剤を得た。ゲル製剤からのsiRNA放出性は、蛍光標識したsiRNA (FAMsiRNA)を用い、トランスウェル上部に製剤を、下部に600 μ LのPBS (pH 7.4)を加え、PBS中に放出されたFAMsiRNAの蛍光強度を経時的に測定することにより評価した。次に、テープストリッピングにより角質を除去したICRマウスの背部にFAMsiRNA含有SCゲル製剤を塗布し、一定時間後の皮膚組織中のFAMsiRNAを共焦点顕微鏡により観察することで皮内へのsiRNA送達性を評価した。同様の方法で、2,4-Dinitrofluorobenzene (DNFB)をハプテンとして用い、AD症状を局所的に誘発させたNC/Ngaマウスの耳介皮膚においてもsiRNA送達性を評価した。さらに、AD症状を発症させたNC/Ngaマウスの左耳をsiRNA含有SCゲル製剤で治療した際の治療効果について測定した。

【結果・考察】 siRNAはSCゲル製剤から速やかな放出性を示した。また、FAMsiRNA含有SCゲル製剤は、高い皮内送達性を示した。さらに、siRelA含有SCゲル製剤は、siRe-

IA溶液、およびSCゲル単独投与に比べ皮膚炎による耳の肥厚および臨床スコアを有意に抑制した。以上のことから、siRelA/Tat+AT1002含有SCゲル製剤はアトピー性皮膚炎の新規治療薬として極めて有用であることが示唆された。

6. AICAR (Aminoimidazole carboxamide ribonucleotide) による実験的自己免疫ぶどう膜炎の抑制

(東京医科大学眼科学講座) 鈴木 潤、後藤 浩
(マサチューセッツ眼科耳鼻科病院)

Sobrin Lucia, Miller Joan, Vavvas Demetrios

【目的】 細胞のエネルギー代謝に関わるAMPKinaseは炎症反応にも関与していることが報告されている。そこでAMPkinaseの刺激薬、AICAR (aminoimidazolecarboxamide ribonucleotide)を用いて、ぶどう膜炎の動物モデルである実験的自己免疫ぶどう膜炎(EAU)が抑制されるかどうか検討した。

【方法】 EAUはC57/BL6マウスに網膜抗原(IRBP)を免疫して誘導し、AICAR200 mg/kgを免疫日より連日腹腔内に投与した。3週間後に臨床所見と病理所見によりEAUの重症度を比較し、リンパ球を用いて抗原刺激に対する増殖反応、サイトカイン産生量を測定した。また骨髄由来樹状細胞(BMDC)を用いて、AICARがDCの活性化に影響するか検討した。

【結果】 PBSを投与されたコントロール群に比べ、AICAR治療群ではEAUは有意に抑制されていた。またリンパ球増殖反応や発症に関与するIFN- γ 、IL-17の産生はAICAR治療群で有意に低下していた。骨髄由来樹状細胞(BMDC)を用いて検討を行ったところ、LPS刺激後にみられる補助刺激分子の発現や炎症性サイトカインの産生はAICARを同時に添加したBMDCでは認められず、AICARはDCの活性化を抑制していた。またこのBMDCとEAUマウスから分離したCD4リンパ球を共培養したところ、AICAR処置DCは未処置DCに比べ、CD4リンパ球からのIFN- γ とIL-17の産生を抑制した。

【結論】 AICARはEAUの発症を抑制し、その機序として樹状細胞の活性化抑制が関与していることが示唆された。

7. 低酸素環境下でのがん細胞由来 exosomal miRNA が関与する血管新生への影響

(東京薬科大学 大学院 薬学研究科) 田所 弘子
(東京医科大学 先端分子探索寄附講座) 梅津 知宏
(医学総合研究所) 大屋敷純子
(内科学第一講座) 大屋敷一馬

【背景】 最近の研究において、分泌小胞であるエクソソームに封入されて細胞外へ放出される分泌型miRNA (exosomal miRNA)の存在が示され、これらが関与する細胞間の情報