

機能に及ぼす影響については不明な点が多い。今回マレイル化 BSA 処理によるマクロファージの機能に及ぼす影響について検討を加え、マレイル化 BSA によりマクロファージからの IL-10 産生が誘導され、その産生に MAP kinase 経路の JNK、ERK の活性化が深く関与することを明らかとした。PS-リボソーム及び BSA やキトサンのマレイル化体など負電荷を有するリガンドで PEC を処理することにより細胞表面の異なるスカベンジャーレセプターを介してマクロファージと相互作用し、異なる細胞内情報伝達経路を経由して TGF- β や IL-10 などの異なる炎症性サイトカイン産生が誘導されることは、マクロファージのスカベンジャーレセプターの機能を明らかにする上で興味深い。

3. ホスホリパーゼ C δ 1 は正常な白血球数の維持に重要である

(東京薬大・生命・ゲノム情報学)

金丸 佳織、中村 由和、藤森 亮
児島 亮太、深見希代子

皮膚に傷を負った際、生体内で全身性の白血球増加が起きることは一般的によく知られている。しかし、皮膚の損傷により全身で白血球の増加がおきる詳細な機構については未だ不明な点も多い。そこで本研究では皮膚の損傷部位において発現変化を示す遺伝子に着目し、白血球増加の機構を明らかにすることを目的とした。私達は、イノシトールリン脂質代謝系において重要な役割を示す酵素であるホスホリパーゼ C (PLC) のアイソザイムの一つである PLC δ 1 が皮膚損傷時に皮膚で一過性の発現低下を示すことを見出した。そこで、PLC δ 1 を遺伝的に欠損させたマウス (PLC δ 1KO マウス) の皮膚は無創傷時でも、損傷状態の皮膚に類似した皮膚環境を示しているのではないかと考え、皮膚損傷時に発現上昇を示すことが知られているサイトカイン群の発現を PLC δ 1KO マウスの無創傷皮膚において検討した。その結果、PLC δ 1KO マウスの無創傷皮膚は野生型マウスの損傷状態の皮膚と類似したサイトカイン発現様式を示すことが明らかになった。また PLC δ 1KO マウスの末梢血では皮膚損傷時と同様に白血球の増加が観察された。皮膚組織は表皮細胞、真皮細胞、常在性の免疫細胞など様々な細胞により構成されている。PLC δ 1 は皮膚を構成する細胞の中でも特に表皮細胞に多く発現が見られる。そこで、表皮における PLC δ 1 の欠損が白血球増加を引き起こしているのかを調べるために表皮特異的に PLC δ 1 を欠損させたマウスを作製し、解析を行った。その結果、表皮特異的に PLC δ 1 を欠損させた場合にも、全身性の白血球増加が引き起こされることが判明した。以上の結果から、表皮における PLC δ 1 の欠損は、損傷状態の皮膚に類似した皮膚環境を

創生し、皮膚損傷時と同様な全身性白血球増加を引き起こすことが明らかになった。

4. 重症筋無力症患者末梢リンパ球における共刺激分子発現に免疫抑制薬物療法が及ぼす影響

(東京薬大・薬・臨床薬理学)

高木 美和、田中 祥子、森崎 裕哉
松本 萌、田中千菜美、平野 俊彦
(神経内科) 増田 眞之、井戸 信博、大塚 敬男
西田 昌史、伊藤 操、内海 裕也
(薬剤部) 明石 貴雄

【背景】重症筋無力症 (MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜に存在するアセチルコリン受容体 (AChR) に対する自己抗体により、シナプス伝達が障害される自己免疫疾患である。MG の発症には、自己の AChR タンパクを抗原として認識する自己反応性 T 細胞の活性化が関与していると考えられている。T 細胞-B 細胞間のシグナル伝達は主に T 細胞受容体を介して行われるが、CD40L-CD40、B7h-inducible costimulator (ICOS)、B cell activating factor belonging to the tumor necrosis family (BAFF)-BAFF receptor (BAFF-R) などの共刺激分子群は、双方への補助シグナルを伝達する。MG では胸腺摘出術が行われるが、さらに免疫抑制薬物療法として、主に副腎皮質ステロイドであるプレドニゾン (PSL) が用いられる。また、PSL に対して抵抗性を示す患者や副作用により治療を継続できない患者に対しては、タクロリムス (FK506) やシクロスポリン (CsA) などのカルシニューリン阻害剤 (CaNI) が用いられる。そこで本研究では、MG 患者末梢血単核細胞 (PBMC) 中のリンパ球における共刺激分子の発現に免疫抑制薬物療法が及ぼす影響について検討した。

【対象および方法】東京医科大学病院神経内科を受診した MG 患者 39 名および健常者 11 名を対象とした。末梢 CD4⁺T 細胞中の CD40L および ICOS 発現細胞率、あるいは CD19⁺B 細胞中の CD40 あるいは BAFF-R 発現細胞率をフローサイトメトリー法によって測定した。

【結果】MG 患者 CD4⁺T 細胞中の CD40L および ICOS 発現細胞率、あるいは CD19⁺B 細胞中の BAFF-R 発現細胞率は、MG 患者群および健常者群間で有意差は認められなかった。PMA およびイオノマイシン刺激後、CD19⁺B 細胞中の CD40 発現細胞率は MG 患者群で有意に高かった ($p=0.005$)。胸腺摘出を行った MG 患者群では CD4⁺T 細胞中の ICOS 発現細胞率、および CD19⁺B 細胞中の BAFF-R 発現細胞率が胸腺摘出を行っていない MG 患者群と比較して有意に低値を示した。次に治療内容によって患者を群分けし、同様に共刺激分子の発現を比較した結果、PSL と CaNI を併用して治