

研究会報告

第 85 回 東京医科大学・  
東京薬科大学  
免疫アレルギー研究会

日 時：平成 23 年 6 月 7 日 (火)  
午後 6 : 00 ~ 8 : 15

会 場：東京医科大学病院  
教育棟 5 階 講堂

当番世話人：東京医科大学耳鼻咽喉科学講座  
主任教授 鈴木 衛  
東京医科大学内科学第四講座  
主任教授 森安 史典

1. インフルエンザウイルス感染誘導アポトーシス細胞からの **Grow-eater** (単球分化誘導) シグナルの分泌

(東京薬大・臨床ゲノム生化学)

内手 昇、大山 邦男、豊田 裕夫  
サイトカインストームによるマクロファージ活性化がインフルエンザ合併症重症化に密接に関連している。即ち、インフルエンザ重症合併症患者から得られた肺、脳、肝臓、腎臓、腸管、胎盤組織においてウイルス感染アポトーシス細胞と活性化マクロファージ (M $\phi$ ) が共存していることが観察され、それら病態に高濃度のインターロイキン (IL)-6 や腫瘍壊死因子 (TNF)- $\alpha$  などの炎症促進性サイトカイン、及び酸化的組織傷害が関与している。我々は、主にインフルエンザの妊娠に及ぼす悪影響に着目し、重症化における M $\phi$  の役割とその活性化機序を分子レベルで解明し、それを薬理的に制御する手段、重症化の診断指標となるバイオマーカーを提案することを目的に研究を行っている。

我々は、胎盤の一部であるヒト卵膜組織を用いた *in vitro* モデルの解析から、インフルエンザウイルス感染により宿主細胞にアポトーシス細胞死が誘導され、同時に細胞培養上清中に単球分化誘導 (monocyte differentiation-inducing, MDI) 活性が増加することを初めて見出した。サイトカインの IL-6、TNF- $\alpha$ 、インターフェロン (IFN)- $\beta$  が MDI 活性成分であることを同定し、その産生機構に p38 MAP キナーゼが関与することを示した。更に、この MDI 因子により分化した M $\phi$  がウイルス感染アポトーシス細胞を貪食することも明らかとした。アポトーシス細胞は、M $\phi$  に認識貪食さ

れるために細胞表面に Eat-me シグナルとしてホスファチジルセリンを露出し、M $\phi$  を呼び寄せるために Come-get-me シグナルとして可溶性のリゾホスファチジルコリンを放出することが知られている。従って、アポトーシス細胞が提示する MDI 因子は、M $\phi$  の数を増やすためのシグナルと考えられる。故に、この MDI シグナルを Grow-eater シグナルと呼ぶことを本研究会で提案したい。

M $\phi$  によるインフルエンザウイルス感染アポトーシス細胞の貪食反応は、T リンパ球へのウイルス抗原の提示、ウイルス増殖の中断、感染組織中でのウイルス伝播の防御、生体からのウイルス病原体の除去、ウイルス毒性の減弱を導くことが知られている。一方、アポトーシス細胞貪食時には、M $\phi$  の NADPH オキシダーゼ活性化に伴い細胞毒性を持つスーパーオキシドが爆発的に産生され、その毒性により感染部位に壊死性病巣が形成される。ウイルス感染が広がれば、それに応じて臓器の広範囲に壊死が生じ、臓器機能不全が起こる。このスーパーオキシドがインフルエンザの致死作用の直接的な原因分子の一つであることも実証されている。従って、ウイルス感染アポトーシス細胞由来 MDI 因子は自然免疫及び獲得免疫形成のみならず、インフルエンザ合併症の重症化機序に重要な役割を果たしていることを提唱した。故に、この MDI 因子は合併症重症化の程度を示すマーカーになると考えられる。また、薬物による MDI 因子を含む M $\phi$  活性化因子の産生抑制、或いは可溶性受容体又はアンタゴニストによる MDI 因子の作用抑制がインフルエンザ重症合併症治療に役立つと考えられる。本研究会では、アポトーシス細胞からの Grow-eater シグナルとしての MDI 因子分泌とその薬理的制御、及び病態との関連について紹介する。

2. 合成レチノイド Am80 による *C. albicans water soluble fraction* 誘導血管炎の抑制効果の検討

(皮膚科) 宮部 千恵、坪井 良治

(東京医科歯科大・膠原病リウマチ内科)

宮部 斉重、宮坂 信之、南木 敏宏  
(東京薬大・薬・免疫学)

三浦 典子、大野 尚仁  
(東邦大・医療センター大橋病院病理部)

高橋 啓  
(東京医科歯科大・小児科)

森尾 友宏、松島 綱治  
(東京大・医学部大学院医学系研究科分子予防医学)

寺島 裕也  
(東京医科歯科大・循環器内科)

鈴木 淳一  
(千葉大・大学院医学研究院 免疫発生学・炎症制御学)

鈴木 和男

レチノイドは、急性前骨髄性白血病や乾癬、瘡瘡等の皮膚疾患の治療に用いられているが、関節リウマチや多発性筋炎などの炎症性疾患の治療薬としての可能性も検討されている。我々は、CAWS (*C. albicans* water soluble fraction) の投与によりマウスの冠動脈に血管炎を惹起するモデルを用いて、合成レチノイド Am80 による血管炎抑制効果を解析した。Balb/c マウスに CAWS を 5 日間腹腔内投与し血管炎を誘発したマウスに、Am80 を経口投与し、病理組織学的に血管炎発症抑制及び治療効果を検討した。さらに、血管炎の病態に重要な役割を担うと考えられる好中球、血管内皮細胞に対する Am80 の作用を *in vitro* で検討した。CAWS 投与開始時と同時に、または CAWS 投与開始 1 週後（血管炎発症後）より、Am80 4 mg/kg を経口投与し、5 週目に冠動脈を観察したところ、ともに病理学的に血管炎の程度を表す血管炎スコアの抑制効果を認めた。またヒト末梢血好中球は、Am80 刺激により活性酸素産生及び fMLP に対する遊走の阻害が認められた。ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた検討では、Am80 刺激により炎症性サイトカイン産生の抑制効果を認めた。Am80 は好中球や血管内皮細胞に作用し炎症抑制効果をもたらすと考えられ、血管炎に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

### 3. 可溶性 VEGFR3 は、角膜血管新生および角膜移植拒絶反応を抑制する

(眼科) 服部 貴明、後藤 浩  
(Schepens Eye Research Institute)

Parisa. Emami-naeini, Sunil K. Chauhan  
Daniel R. Saban, Reza Dana

【背景】 VEGF (Vascular endothelial growth factor) は、血管もしくはリンパ管新生を誘導するサイトカインであり、様々な疾患の病態に関与していることが報告されている。可溶性 VEGF レセプター 3 (VEGFR3) は、VEGF ファミリーのなかでも VEGF-C および D と結合し、その作用を抑制する。

【目的】 可溶性 VEGFR3 が角膜血管リンパ管新生および角膜移植片拒絶反応を抑制するか否かを検討する。

【方法】 BALB/c マウス角膜に 10-0 ナイロンを 3 針縫合し、角膜血管新生モデルを作成した。角膜移植モデルは、C57BL/6 マウス角膜を BALB/c マウスに移植し作成した。それぞれの術当日から可溶性 VEGFR3 (VGX-300: Circadian Technologies) を 150 mg/150 ul 腹腔内へ隔日投与した。コントロール群には、基剤である PBS を同様に投与した。角膜血管新生モデルでは、術後 1 週目に角膜を採取し、抗 CD31 抗体で血管を、抗 LYVE-1 抗体でリンパ管を免疫組織

化学染色し、蛍光顕微鏡で観察した。角膜移植モデルでは、移植後 8 週目まで細隙灯顕微鏡にて移植片拒絶反応を観察した。

【結果】 可溶性 VEGFR3 投与群は、角膜血管新生およびリンパ管新生を抑制していた。また、移植後 8 週目におけるコントロール群の移植片生着率は 50% であったのに対し、可溶性 VEGFR3 投与群では 87.5% と有意に正着率が高かった。

【結論】 可溶性 VEGFR3 は、血管新生およびリンパ管新生を抑制することから、移植片拒絶反応の治療に応用可能であることが示唆された。

### 4. 当科における扁桃病巣感染症例の検討

(耳鼻咽喉科学) 白井 杏湖、北村 剛一、高瀬聡一郎  
根岸 美帆、鈴木 衛  
(茨城医療センター・耳鼻咽喉科)  
近藤 貴仁

【目的】 病巣感染症とは、限局した慢性炎症の存在が、離れた部位に反応性の器質的あるいは機能的障害を引き起こす疾患である。今回我々は、病巣感染症を疑い扁桃誘発試験を行った症例及び両側口蓋扁桃摘出術を施行した症例について検討したので報告する。

【対象】 2004 年 3 月から 2011 年 1 月まで扁桃誘発試験を行った 121 例で、その内訳は IgA 腎症が 34 例、掌蹠膿疱症が 69 例、滴状乾癬が 4 例、尋常乾癬が 6 例、異汗性湿疹が 4 例、その他の皮膚科疾患が 4 例である。そのうちの 40 例で両側口蓋扁桃摘出術を施行した。

【方法】 扁桃マッサージを行い、前後で体温・白血球数・血沈・尿蛋白・尿潜血の項目を比較した。また、手術を施行した症例について、術後成績を検討した。

【結果】 扁桃誘発試験を行った 121 例のうち陽性例が 34 例、陰性例が 87 例であった。術後、1 年以上経過を追えた IgA 腎症では 30 例中 18 例 (60%) の症例で腎機能の改善が見られ、半年以上経過を追えた掌蹠膿疱症では 15 例中 11 例 (73%) の症例で皮疹の改善が見られた。

【まとめ】 掌蹠膿疱症や IgA 腎症で両側口蓋扁桃摘出術は有効であると考えられる。

### 5. 当センターにおける ABO 血液型不適合腎移植の免疫抑制療法

(外科学第五) 今野 理、横山 卓剛、木原 優  
城島 嘉磨、中村 有紀、濱 耕一郎  
岩本 整、島津 元秀

2006 年の日本 ABO 血液型不適合腎移植研究会の発表によれば、2005 年は 95 例の不適合移植が行われ、増加傾向を示しており、移植時年齢も 50 歳以上がほぼ全体の 25% を占めて