

## 29. 8-methoxypsoralen 投与後の UVA 照射 (PUVA) の皮膚線維化モデルマウスに対する線維化抑制効果の検討

皮膚科学

林 周次郎, 簗持 淳, 北村洋平, 濱崎洋一郎, 山崎雙次

【目的】強皮症の皮膚硬化に対する PUVA 療法 [8-methoxypsoralen (8-MOP) 投与後, 長波長紫外線 (UVA) を照射する方法] の有効性が数多く報告されているが, この治療のメカニズムは不明である. 我々これまでに, 正常および強皮症真皮由来培養線維芽細胞に 8-MOP 存在下 UVA 照射を行い I 型, III 型コラーゲン産生に対する影響を検討し, コラーゲン合成および遺伝子発現が抑制され, 分解酵素コラゲナーゼには影響しないことを証明し報告した. 今回はさらに, *in vivo* において PUVA によってコラーゲン量が減少し, 線維化が抑制されるかを検討するため, 塩酸ブレオマイシン (BLM) 投与によって作成した強皮症モデルマウスに, 8-MOP 外用後 UVA の照射を施行し, 皮膚の病理組織学的所見, コラーゲン量, I・III 型コラーゲン, TGF $\beta$  遺伝子の発現の変化を調べた.

【方法】BLM (0.1 mg/ml, 1 mg/ml) をマウスの背部に 1 日 1 回 100  $\mu$ l, 24 日間連日注射し, その内半数のグループは 2 日に 1 回さらに 0.3% 8-MOP を外用し 0.3J の UVA を照射した. 全ての処置を終了後, 皮膚を採取し, 病理組織を光学顕微鏡で観察し, 真皮の厚さを測定した. 一部をコラーゲン量測定用として加水分解し, ハイドロキシプロリン量を測定した. さらに一部を I・III 型コラーゲン, TGF $\beta$  の遺伝子発現測定用とし, リアルタイム RT-PCR で測定した.

【結果】BLM 処理マウスの皮膚は組織学的に膠原線維が増生し, 真皮の肥厚を示すが, 8-MOP 外用後の UVA 照射の処理を加えると, 真皮の厚さが減少し, ハイドロキシプロリン量は低下を示し, 遺伝子発現レベルは I・III 型コラーゲンともに減少した. 一方で TGF $\beta$  の発現には差は認めなかった.

【結語】PUVA 療法の強皮症の皮膚硬化に対する効果が, コラーゲン発現の抑制によることが, 強皮症モデルマウスの系において明らかにされた. 一方, TGF $\beta$  の遺伝子発現に差は認められなかったことは, そのメカニズムが TGF $\beta$  のコラーゲン転写上昇作用を抑制するのではない他の経路を介してなされている可能性が示唆された.

## 30. 妊娠高血圧症候群患者の羊水中 TNF- $\alpha$ および sTNF-R1 濃度の変動

越谷病院 産科婦人科

山本 篤, 飯塚 真, 林 雅綾, 安藤昌守, 濱田佳伸, 榎本英夫, 坂本秀一, 林 雅敏

【目的】胎盤や羊水中に認められるサイトカインは妊娠高血圧症候群の潜在的進行から発現までに, 重要な役割を担うと推定される. 今回 Th1 サイトカインとして TNF- $\alpha$ , その soluble receptor として sTNF-R1 を選択し, 羊水中での動態を検討した.

【対象】年齢と妊娠週数に有意差を認めない P 群 (本症患者) 19 人と appropriate-for-gestational-age 児を分娩した N 群 (正常妊婦) 34 人を対象とした.

【方法】informed consent を得た後, 分娩時に羊水を採取し遠心分離をかけ, 上清を凍結保存した. 各濃度を ELISA にて測定し, Mann-Whitney の U 検定にて推計した.

【結果】TNF- $\alpha$  濃度は P 群が 1.09 pg/ml (median), N 群が 0.8pg/ml であり, 両群間に有意差を認めなかった. sTNF-R1 濃度は P 群が 3150 pg/ml, N 群が 2325 pg/ml であり, 同様に有意差を認めなかった.

【結論】妊娠高血圧症候群妊婦の血液中では TNF- $\alpha$  が上昇し, 血管内皮障害を惹起するが, 羊水中では TNF- $\alpha$  と sTNF-R1 は, 両群間で有意差を認めなかった. この事実から妊娠高血圧症候群において, 羊水中で TNF- $\alpha$  と sTNF-R1 は重要な役割を演じていない可能性が示唆された.