

DNase) が遊離され、核分解に作用することが確認された。皮膚モデルを用いてこれらの2つの経路による作用を抑制すると不全角化が認められること、アトピー性皮膚炎や乾癬の不全角化部位に一致して caspase-14 もメソトリプシンも発現が低下していることからも、少なくともこれら2つの経路が脱核に関与していることを初めて明らかにすることができた。

不全角化が皮膚バリア破綻をもたらすということはよく知られた事実であるが、角化における脱核のプロセスはこれまで不明のままであった。我々は、脱核のメカニズムを明らかにすると共に、アトピー性皮膚炎では、これらの実行因子が抑制されることで不全角化が引き起こされ、さらには不全角化がもたらされる結果として皮膚バリアの破綻が起きるということを初めて示した。

本研究は平成25年度東京医科大学研究助成金の援助を受けて遂行された。

P1-9.

不死化ヒトケラチノサイトにおけるコリントランスポーターの同定とその機能解析

(医学部医学科3年)

○島田 敏志、林 潤、岡野 智也
光畑 朋美

(大学病院: 麻酔科)

屋良 美紀

(大学病院: 精神医学)

岩尾 紅子

(分子予防医学)

山中 力、稻津 正人

(医学総合研究所)

稻津 正人

ケラチノサイトの増殖は生理状態では厳密に制御されているが、乾癬においてはケラチノサイトの細胞増殖制御機構が破綻をきたし、病的な異常増殖が認められる。従って、ケラチノサイトの病的な細胞増殖を抑制する物質が見出されれば、乾癬の治療薬としての利用が期待できる。コリンは細胞にとって必須栄養素であり、細胞膜の主要な構成成分であるフォスファチジルコリンなどの合成に必須である。また、メチル基共用体のベタインなどの前駆体とし

ても利用されており、エピジェネティクス制御との関連性が注目されている。最近、コリン代謝と細胞増殖の関連性が注目されており、癌細胞において新規の choline transporter-like proteins (CTLs) が高発現しており、そのコリン輸送機能を阻害することにより細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こすことが明らかとなった。本研究は、不死化ヒトケラチノサイトの HaCaT 細胞を用いて、コリン取り込み機構の特徴とコリントランスポーターの分子的実体を解明することを目的とした。また、既存医薬品のコリン取り込みおよび細胞増殖におよぼす影響について検討し、ドラッグ・リポジショニングの可能性についても考究する。HaCaT 細胞は、時間依存性および濃度依存性で Na⁺ 非依存性のコリン取り込み機構を有し、中間的親和性を示した。コリン取り込み作用は、細胞外 pH の酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した。HaCaT 細胞には、CTL1 が主に高発現していた。幾つかの既存医薬品は、細胞死を誘導し、Caspase-3/7 活性を増強させた。さらに、これらの医薬品は、コリン取り込みも阻害した。以上の結果より、HaCaT 細胞にはコリンとプロトンとの交換輸送である CTL1 が高発現し、コリンを積極的に取り込み細胞増殖に利用していると考えられる。さらに、その機能阻害が Caspase 活性を増大し細胞死を誘導する可能性が示唆され、幾つかの既存医薬品にその活性を有していることを見出した。

P1-10.

リウマチ性多発筋痛症の寛解に関与する因子の検討

(八王子: 総合診療科)

○青木 昭子、葦沢 龍人、江畑 明
佐々木亮孝

【目的】 リウマチ性多発筋痛症 (PMR) は高齢者に好発し、体幹、四肢近位部のこわばりと疼痛を特徴とする原因不明の炎症性疾患で、全身性リウマチ性疾患の中では関節リウマチの次に頻度が多い疾患と言われている。八王子医療センター総合診療科で治療している PMR 患者の中で寛解に至った患者の臨床的特徴をまとめた。

【方法】 2014年8月までに寛解した患者8人(R群)と15カ月以上治療し、寛解していない患者8人(NR

群) の属性、診断時の症状・所見、治療経過を比較した。PSL 減量中に疼痛症状が増悪し、CRP の上昇を認めた場合、再燃と判断し、症状が改善し PSL を中止して 1~2 カ月後の外来で、症状がなく、CRP 隆性の場合、寛解と判断した。

【結果】 2 群の男女比、発症時平均年齢、平均体重に有意差はなかった (R 群: 女 6, 男 2, 76±7.7 歳, 48±8.0 kg, NR 群: 女 5, 男 3, 76±5.7 歳, 46±6.6 kg)。R 群における寛解までの治療期間は平均 15±6.3 カ月、NR 群の治療期間は平均 26±6.2 カ月。診断時の CRP, MMP-3, ヘモグロビン、血小板数は 2 群で有意差はなく、発熱、体重減少、末梢浮腫を有する割合にも差はなかった。2 群とも PSL 開始量の中央値は 15 mg で、体重当たりの PSL 開始量の平均値は 0.3±0.03 mg/kg であった。治療開始後、初めて PSL を減量するまでの期間、CRP 低下率にも差はなかった。R 群における経過中の再燃は 3 例 (38%) で、NR 群の 8 例 (100%) に比べ有意に低値であった。

【考察】 R 群は NR 群に比べ再燃する割合が低かったが、診断時の症状や所見、PSL 開始量や PSL の反応に差はなく、寛解の予測因子を探すことはできなかった。PSL 開始量について多くの報告があるが、日本の患者は欧米に比べ体重が少なく、欧米のガイドラインをそのまま応用してよいか検討が必要と考えている。

P1-11.

同種造血幹細胞移植の GVHD に特異的な exosomal miRNA の解析

(大学病院: 血液内科学分野)

○吉澤成一郎、斎藤 優、後藤 守孝
赤羽 大悟、大屋敷一馬

(大学病院: 先端分子探索寄附講座)

梅津 知宏、小林 千晶

(大学病院: 医学総合研究所 分子腫瘍研究部門)
大屋敷純子

【背景】 同種造血幹細胞移植後の特有の合併症である移植片対宿主病 (Graft versus host disease; GVHD) は移植片中のドナーリンパ球が患者組織を攻撃する免疫反応である。一方、移植後早期から後期に起こり、重症化すると致死的となりうる。近年、急性

GVHD において、特定の血清 microRNA が発症予測マーカーであることが報告され注目されている (Xiao B. Blood.2013; 122: 3365-75.)。今回、我々は、late on set GVHD に関わる exosomal miRNA の発現プロファイルについて解析を行った。

【方法】 Late on set GVHD を発症した 5 症例 (gut 2 例、Liver 2 例、skin + gut 1 例) と acute GVHD 5 症例、non-GVHD 5 症例 (計 15 症例) の患者血漿から、Exosome isolation kit (Invitrogen) を用いて exosome 分画を回収した。各検体については、Late on set GVHD 群では各発症時期の保存検体を、acute GVHD 群、non-GVHD 群では day40 前後の保存検体を使用した。これらの血漿 exosome から RNA を回収し、exosomal miRNA のプロファイリングを TaqMan Low-Density Array (TLDA; Life Technologies) を用いて解析した。

【結果・考察】 miRNA プロファイリングの結果、GVHD 発症群と非 GVHD 発症群で exosomal miRNA の発現パターンが異なり、さらに acute GVHD 群と late on set GVHD 群間においても、有意に発現上昇する miRNA、発現低下する miRNA の個別化が可能であった。よって、これら exosomal miRNA の発現パターン変化をより詳細に解析することで GVHD の重症化における早期診断マーカーとなる可能性がある。

P1-12.

精液からの HIV 除去における密度勾配溶剤の影響

(社会人大学院博士課程 4 年産科婦人科学分野)

○嶋田 秀仁
(産科婦人科学分野)

久慈 直昭、伊東 宏絵、井坂 恵一

【目的】 HIV 陽性精液から洗浄によって HIV ウィルスを希釈除去する場合、市販されている silane-coated colloid silica gel は、従来用いられてきた PVP-coated colloid silica gel (Percoll) より洗浄効率が低いと言われている。本研究では、市販密度勾配溶液 (Isolate) と Percoll のウィルス洗浄効率の差について解析を行った。

【対象と方法】 HIV 隆性ボランティアからの提供精子 2 検体に濃厚 HIV 液を混和、この濃厚 HIV 液添