

行能力と相関性が高かった。

【結語】 VBM 画像を用いた画像病期分類は、MSA-C の進展様式と進行レベルの評価に有効であり、MSA-C の早期診断にも有用であった。

P1-10.

IL-27 は骨髄由来抑制細胞への分化誘導を阻害する

(医学部医学科3年)

○関口 昌孝、内田 萌々

(医学総合研究所 免疫制御研究部門)

千葉祐規乃、溝口 出、角田 廉、
徐 明利、善本 隆之

我々は、これまでに IL-6/IL-12 サイトカイン IL-27 が、腫瘍の特徴により複数の作用機序により強い抗腫瘍効果を示すことを明らかにしてきた。さらに、最近 IL-27 が、造血幹細胞に直接作用し分化増殖や動員を介し感染防御能を増強することを見出した。骨髄由来抑制細胞 (MDSC) は、担癌状態などで骨髄から分化誘導された未熟な骨髄細胞で、抗腫瘍免疫反応を抑制する。本研究では、IL-27 の抗腫瘍効果の新たな作用機序の1つとして、IL-27 の MDSC への効果について検討した。

まず、野生型マウスおよび IL-27 を高発現するトランスジェニックマウス (Tg) に、マウスメラノーマ B16F10 を植えると、IL-27-Tg マウスでは、腫瘍増殖が抑制されたが、腫瘍内に浸潤した MDSC (Gr-1⁺CD11b⁺) の割合は変わらなかった。しかし、この MDSC を AutoMACS Pro を用いて精製し、*in vitro* での T 細胞の増殖抑制能を測定すると、IL-27-Tg マウス由来の MDSC は抑制活性が低下していた。次に、*in vitro* で骨髄細胞を GM-CSF と IL-13 で培養し MDSC へ分化誘導する際、IL-27 共存下で分化誘導し免疫抑制活性を測定するとその抑制活性が低下し、IL-27 は *in vitro* での MDSC 分化誘導も阻害することがわかった。この時、免疫抑制活性がより強い単球系 MDSC (Ly6C^{high}CD11b⁺) の割合が IL-27 濃度依存的に減少していた。さらに、リアルタイム RT-PCR 解析より、IL-27 により Arginase-1 発現が低下し、その阻害剤存在下で免疫抑制活性を調べると、MDSC の免疫抑制活性が阻害された。

以上より、IL-27 は単球系 MDSC への分化を阻害

することで、免疫抑制活性を低下させ、抗腫瘍効果を増強する可能性が示唆された。

P1-11.

アトピー性皮膚炎疾患モデルマウス作成及び HRF との関連について

(大学院修士課程2年分子病理学)

○柏迫 幹絵

(分子病理学)

高梨 正勝、黒田 雅彦

近年、アトピー性皮膚炎の罹患数は増加傾向にあり、完全なる治療法が囑望されている。HRF (Histamine Releasing Factor) はアトピー性皮膚炎の要因となる histamine の分泌に関与することが示唆されているが、皮膚炎との関係については不明である。そこで、本研究ではアトピー性皮膚炎モデルマウスを作成し、HRF との関連を調べることで発症機構を解明し、治療法を開発することを試みた。モデル動物として、皮膚の炎症に対して反応性の高い NC/Nga マウス 8~10 週齢の雄を使用した。また、アレルゲンとしてコナヒョウダニ虫体由来粗精製物を用いた。

マウスの背部を剃毛後、1 匹当たり 200 µg のアレルゲンをジーンクリームに混合し、100 mg を週 2 回の割合で塗布した。さらに、対照群として、基質のクリームのみ、又は無処置群を作成した。アレルゲンの塗布開始から経時的に、採血と脾臓、及び所属リンパ節の腫脹の確認と皮膚の病変部を採取し、標本作製して組織学的観察を行った。また、血清の生化学的解析を行い炎症の評価を検討した。これらの結果、アレルゲンを塗布した群では皮膚に湿疹が認められ、組織標本からは表皮の肥厚及び角化層の破壊が観察された。また、血清生化学的解析から IgE の上昇が確認された。皮膚への浸透性が高いジーンクリームにダニ抗原を含ませることで人工的に皮膚に炎症を誘導させることに成功し、皮膚炎疾患モデルマウスを作成することが可能となった。

また、経時的に採取した皮膚組織から qPCR 法により HRF mRNA の発現量を解析した。その結果、塗布開始から 11 日目に最も高い発現がみられた。さらに、皮膚組織標本から Mast cell が多く浸潤していたことも確認された。これらの結果から、HRF

と Mast cell が炎症に関与している可能性が考えられる。

P1-12.

Not only IFN- γ of Th1 cytokine but also IL-4 or IL-13 of Th2 cytokines enhance IL-12 secretion by CD40L from mature dendritic cells derived from human monocytes

(医学部医学科 3 年)

○佐川 偲

(免疫学)

永井 太朗

Co-researcher reported on former this meeting that IL-12 secretion by CD40L + IFN- γ , which is Th1 cytokine, from matured dendritic cells derived from monocytes was enhanced by IL-4 and/or IL-13 which are Th2 cytokines. On this time we researched whether only IL-4 or IL-13 can enhance the IL-12 secretion from matured dendritic cells or not. So, we are reporting the results.

Monocytes were prepared by negative selection from whole blood directly. Monocytes were cultured with IL-4 + GM-CSF to differentiate to immature dendritic cells. After inducing them, maturation was done by TNF- α + IFN- β on immature dendritic cells to induce expressions of CD40 and other surface markers. Then matured dendritic cells were stimulated by CD40L + IFN- γ , IL-4, or IL-13 for 2 days to investigate secretion of cytokines from the matured dendritic cells. Supernatant of the samples were collected and cytokine concentration of IL-12 and others in them were measured by ELISA.

The results is that only IL-4 or IL-13 could enhance the IL-12 secretion from matured dendritic cells same as IFN- γ , which amount was enough to induce Th1 cells from naive helper T cells. It is strange, because usually it is said that Th1 cytokines enhance Th1 response, that Th2 cytokines enhance Th2 response, and that IL-12 induces Th1 response. Our finding suggests new possibility of Th1-Th2 balance in immuno system.

P1-13.

去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル治療に伴う重症好中球減少症発生の予測ノモグラムの作成

(社会人大学院博士課程 1 年泌尿器科学)

○平澤 陽介

(泌尿器科学)

中島 淳、杉原 亨、滝澤 一晴

中神 義弘、下平 憲治、榎藤 立男

大野 芳正、堀口 裕、並木 一典

大堀 理、橋 政昭

【目的】 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) においてドセタキセル治療に伴う grade 4 の好中球減少は稀ではないが、そのリスク因子についての報告は少なく、予測ノモグラムはいまだに存在しない。本研究では CRPC 症例においてドセタキセル治療により発生する grade 4 の好中球減少症の危険因子を検討し、予測ノモグラムを作成した。

【方法】 2003 年 12 月から 2014 年 5 月まで当院でドセタキセル治療が施行された CRPC 112 例を対象とした。初回コースで grade 4 の好中球減少症出現に影響するリスク因子を検討した。単変量解析では連続変数を t 検定、名義変数をカイ二乗検定にて解析し、多変量解析ではロジスティック回帰分析を用いた。さらに多変量解析で得られた初回ドセタキセル治療に伴う grade 4 の好中球減少症の危険因子を用いて、予測ノモグラムを作成した。

【結果】 平均年齢は 71.0 ± 6.7 歳。62 人 (55.4%) に grade 4 の好中球減少症が出現した。単変量解析では初回ドセタキセル治療後の grade 4 の好中球減少症発生群と非発生群では年齢、治療開始前白血球数、治療開始前好中球数において有意な差が認められた。一方、Performance status (PS)、転移部位、extent of disease (EOD)、骨転移部への放射線治療歴、リンパ球数、neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)、ヘモグロビン値、血小板数、PSA 値、アルブミン値、GOT 値、クレアチニン値、ALP 値、CRP 値は両群間で有意差を認めなかった。多変量ロジスティック回帰分析では年齢と治療開始前好中球数が有意な危険因子であった。年齢および治療開始前好中球数を用いて grade 4 の好中球減少症発生の予測ノモグラムを作成した。C-index は 0.665 であった。