

らのウイルスがはじめから潜伏感染していた可能性も考えられるが、何らかの病態形成に関与している可能性も否定できない。

5. 当院で経験した新生児・乳児消化管アレルギーの2症例 (小児科学)

赤羽 麻衣、廣瀬あかね、呉 宗憲
西亦 繁雄、柏木 保代、河島 尚志
武隈 孝治、星加 明德

【はじめに】 食物アレルギー診療ガイドライン2012では、新生児期から乳児期にかけて食物が原因となる消化器症状を主体としたアレルギーを「新生児・乳児消化管アレルギー」と分類している。米国では本疾患を含む食物アレルギーの分類案が提唱されている。

本疾患群はIgE非依存型（細胞性免疫）の免疫学的機序が主体として関与していると考えられている。しかし、その病態は解明されてはおらず、臨床の現場ではこれらの疾患を厳密に診断・鑑別することは容易ではない。日本においては「新生児・乳児消化管アレルギー」の分類は未だ統一した結論には至っておらず、大きな課題となっている。今回、血便を主訴に当院を受診し新生児・乳児消化管アレルギーと診断した2症例を経験したので報告する。

【症例】 症例1：生後2ヶ月頃より2週に1度程度、便にスジ状の血液の少量付着を認め、生後3ヶ月頃より頻回となったため当院受診。ポリープを疑い注腸造影検査施行したところ下行結腸から直腸にかけて広範囲な狭窄病変を認めた。血清総IgE 2.5、牛乳特異的IgE<0.34であったが、末梢好酸球は11%と高値を示しミルクアレルギーを考え栄養をカゼイン加水分解乳としたところ、症状消失し注腸造影再検査にて狭窄病変は改善していた。後日行ったALSTでウシκカゼインとウシラクトフェリンで陽性を示した。症例2：生後2ヶ月頃より度々肉眼的血便を認めていたが生後3ヶ月時まで続いたため当院受診。母乳栄養であったが母親の乳製品摂取量と血便の相関性よりミルクアレルギーを疑った。血清総IgE<5.0、牛乳・カゼイン特異的IgE陰性であったが、好酸球実数660/μlと高値、直腸粘膜生検にて間質に多数の好酸球浸潤を認めた。また、ALSTでウシκカゼインとウシラクトフェリンで陽性を示した。栄養をカゼイン加水分解乳へ変更したが血便改善せずソルデム3Aによる経口補液を行ったところ血便は消失。その後、母の乳製品除去による母乳栄養へ移行した。

【まとめ】 当院で経験した2症例はいずれも症状は血便のみで発症し全身状態は比較的良好と考えられ、Food-protein induced proctocolitisに分類されると思われる。臨床経過・各種検査結果を比較し文献的考察を加え報告する。

6. ASK1は接触過敏における惹起相でのIL-17産生に重要である。

(皮膚科) 水上 潤哉、武田 弘資、坪井 良治
(東大・院薬・細胞情報)

水上 潤哉、一條 秀憲

接触皮膚炎は、頻度の高い炎症性皮膚疾患の一つであり、金属物質、防腐剤、毛染剤や多種の化学物質などのアレルゲンが原因となる。これらアレルゲンが外界に対するバリア構造である皮膚への外的刺激となり、過剰なストレス応答を引き起こしていると考えられる。ヒトアレルギー性接触皮膚炎のマウスモデルである接触過敏反応（CHS）は、これまで感作期に関わる分子は比較的多く報告されている。臨床的には、外来抗原の曝露を予防するのは困難であり、惹起相での炎症反応に関わる機構が明らかになれば、疾患の発症を制御することができるがこれまであまり報告されていない。

我々はDNFBを抗原として用いたCHSの解析で、ASK1KOマウスでは炎症反応が低下することを見いだした。また、DNFB感作後のリンパ節細胞の解析から抗原特異的なIL-17産生にASK1が重要な役割を担うことが示唆された。

さらに我々はChemical genetic approach（Analog sensitive kinase allele: ASKA）を用いて、ASK1のキナーゼドメインに変異をいれたノックインマウス（ASK1^{ASKA}）を作製した。このマウスはキナーゼに拡大したATPポケットをもち、一般的なキナーゼ阻害剤PP1の誘導体である1NA-PP1の投与により、薬理的にATPの結合と競合することでASK1のキナーゼ活性を阻害することができる。この手法を用いたDNFB感作後ASK1^{ASKA}マウス由来のリンパ節細胞の解析から、惹起相でのASK1の活性化が抗原特異的なIL-17産生に重要であることが明らかとなった。

これらの結果は、ASK1が惹起相でのIL-17産生に重要な役割を担うことを示唆し、CHSだけでなく獲得免疫機構を介したIL-17関連性炎症性疾患の治療ターゲットとなることが期待される。

7. 眼窩のリンパ増殖性疾患における表面抗原の解析による鑑別

(眼科) 上田俊一郎、臼井 嘉彦、木村 圭介
後藤 浩
(人体病理) 永井 毅

【目的】 IgG4関連疾患は全身の様々な臓器にIgG4陽性のリンパ形質細胞浸潤を伴う腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変がみられる病態で、眼窩に発生した場合には他のリンパ増殖性疾患、すなわち低悪性度リンパ腫や反応性リンパ組織過形成と病理組織学的に鑑別が困難なことがある。今回我々は眼窩にみられるリンパ増殖性疾患の免疫学的表現型の発

現パターンを比較検討したので報告する。

【方法】 東京医大病院眼科を受診し、最終的に確定診断に至った IgG4 関連眼疾患 10 例、反応性リンパ組織過形成 5 例、および眼窩 MALT リンパ腫 17 例を対象とした。摘出した組織を用い、フローサイトメトリーならびに免疫組織染色で表面抗原の発現を解析した。

【結果】 IgG4 関連眼疾患と反応性リンパ組織過形成では表面抗原の発現に有意差はみられなかった。しかし、これらの良性眼窩リンパ増殖性疾患と比較して眼窩 MALT リンパ腫では免疫グロブリン軽鎖 (κ/λ 比) の偏りがみられた他、CD3、CD4、CD23 発現の割合が有意に低く、CD25 発現の割合が有意に高かった。免疫染色では、IgG4 関連眼疾患および反応性リンパ組織過形成ではマントル層を主体に濾胞樹状細胞とその周囲のリンパ球に CD23 陽性細胞が多く存在し、眼窩 MALT リンパ腫では腫瘍細胞を中心にびまん性に CD25 の発現がみられた。

【結論】 IgE レセプターである CD23 と IL-2 レセプターである CD25 の発現を検索することは、眼窩におけるリンパ増殖性疾患の鑑別に有用である。リンパ増殖性疾患の病態 CD23 や CD25 が関与している可能性がある。

8. 関節リウマチ患者の関節液中のシトルリン化 Cellular Fibronectin の同定

(第3内科) 木村 英里、大塚 麻由、関 雅之
森 浩章、庄司 亜樹、林 映
太原恒一郎、小田原雅人、沢田 哲治
(東京大学 アレルギー・リウマチ内科)

神崎 健仁、山本 一彦
(理化学研究所 ゲノム医科学研究センター)

鈴木亜香里
(京都大学 ゲノム医学センター)

山田 亮
(東京女子医科大学 総合研究所)

橋本しをり

【緒言】 シトルリン化ペプチドは関節リウマチ (RA) の自己抗原として重要である。これまでにシトルリン化フィブリノーゲンやビメンチンが RA のシトルリン化自己抗原として報告されているが、その病因的意義は確立しておらず、他のシトルリン化ペプチドが関与している可能性がある。フィブロネクチンは plasma fibronectin と cellular fibronectin (cFn) に分けられ、シトルリン化 plasma fibronectin は RA 血漿中に存在することが報告されている。一方、cFn は RA 関節液で増加することが報告されている。今回の研究の目的はシトルリン化 cFn (Cit-cFn) を同定し、RA の病態形成に関与する可能性を考察することである。

【方法】 RA 患者 25 例、コントロール患者 7 例の関節液

を用いた。RA 25 例のうち 9 例ではベア血清についても解析を行った。Cit-cFn は cFn 測定 ELISA キットおよび抗 Citrulline (modified) 抗体キットを組み合わせて定量した。さらに、Cit-cFn の存在をアガロース結合抗 cFn 抗体と Senshu 抗体による immunoprecipitation (IP)-Western blotting によって検索した。

【結果】 ELISA により定量した関節液中の Cit-cFn レベルは Control 群と比較して RA 群で有意に高値であった。また、Cit-cFn は IP-Western によっても同定された。一方、cFn は血清中に検出されたが、Cit-cFn は RA 血清中には検出されなかった。

【結語】 ELISA および IP-Western 法により RA 関節液中にシトルリン化 cellular fibronectin が存在することを明らかにした。RA 関節液中の Cit-cFn レベルは血清よりも有意に高く、cFn のシトルリン化の場合は RA 関節内であると考えられる。

9. 感染症・自己免疫疾患・血液腫瘍性疾患の背景としての先天性免疫不全症: Known と Unknown

(東京医科歯科大学 発生発達病態学分野)

森尾 友宏

免疫は生命活動に死活的に重要なシステムであり、病原性微生物などの非自己を認識し適切に排除するのに重要である。加えて適切な炎症反応・組織修復・再生にも関与する。このような免疫に関与している遺伝子は 2,500 前後存在すると想定されており、総遺伝子数の 10% 程度にのぼる。

遺伝子異常によりこれらの分子の発現や機能に欠陥が生じると、先天性免疫不全症 (Primary immunodeficiency: PID) が発症する。PID の多くはメンデル遺伝に従うが、近年明らかになった疾患では孤発例も数多く報告されている。現時点で 200 種類以上の免疫不全症の報告があり、230 以上の責任遺伝子が同定されている。先天性免疫不全症の頻度は 10 万人に 5 人程度と推測されていたが、その頻度は明らかに過小評価されており、重症複合型免疫不全症単独でも 10 万人に 2 人の発症頻度であることが明らかになってきた。

PID では感染症に加えて、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、血球減少、血液・リンパ系悪性腫瘍、内分泌疾患などを高頻度に合併する。従って、単一遺伝子異常症として、これらの疾患群の病因・病態を考える上で有用な情報を提供している。ここでは近年責任遺伝子が明らかになった PID を中心に紹介して、感染症・自己免疫疾患・血液腫瘍性疾患の背景としての分子異常症について概説し、将来の病態研究の方向性について討論できればと考えている。