

的とし、粒子内部が疎水性のナノ粒子 (Nps; ナノキャリア社) を使い新規のアジュバントの開発を試みた。アルミニウム塩では抗原を吸着させるのに対して、この Nps は抗癌剤等の薬剤を内包可能で、さらに粒子表面の官能基による腫瘍抗原などを結合できるなどの多機能を有している。

抗腫瘍効果を検討するモデル系として、OVA を発現した腫瘍細胞である EG7 を用いて抗腫瘍効果を検討した。腫瘍免疫を増強する働きのある IL-7 を内包させ OVA を粒子表面に結合させた Nps を用いて検討した。EG-7 腫瘍細胞 (1×10^6) を C57BL/6 マウスの皮下に投与すると、4 日後に腫瘍の生着が観察できた。OVA-Nps 及び IL-7-Nps 投与群では腫瘍の発育はある程度抑制されたが、両者を保有している OVA/IL-7-Nps 群では著明に抑制された。また、この粒子の毒性を検討するために、あらかじめ C57BL/6 マウスに Nps 単体を皮下に投与したが、肝臓、腎臓などの臓器には有害事象は観察されなかった。以上より、IL-7 と腫瘍抗原を結合した Nps は抗腫瘍効果を発揮するワクチンとして有望であると期待できる。

この抗腫瘍効果の細胞性機序を解析する第一歩として、腫瘍接種後 40 日目の記憶 T 細胞、記憶 B 細胞および長期生存プラズマ細胞をフローサイトメーター解析したが、対照群との間には有意差はなかった。次に MHC 分子 (H-2K^b) と OVA の抗原エピトープ (SIINFEKL) からなる MHC-tetramer を用いて、抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導を検討した。OVA/IL-7-Nps を腫瘍接種の 1 週間前に投与した群では CTL 誘導が対象群に比べて著明に増加していた。この CTL 誘導と腫瘍サイズとの間には逆相関が観察された。以上の結果から、腫瘍抗原と IL-7 を結合した Nps 製剤は効率よく CTL を誘導し、結果として腫瘍の退縮をもたらすと推測された。

P2-34.

原発性癬痕性脱毛症における IL-17 陽性肥満細胞の免疫組織学的解析

(大学病院 皮膚科学)

○保母 彩子、前田 龍郎、内山 真樹
入澤 亮吉、伊藤 友章、原田 和俊
山崎 正視、坪井 良治

原発性癬痕性脱毛症 (primary cicatricial alopecia : PCA) は毛包の bulge 部分に炎症が起こり、毛包幹細胞が破壊されることによって毛髪再生が不能になる不可逆性の脱毛疾患である。PCA は毛包周囲に浸潤する細胞により、リンパ球性、好中球性、混合性に分類されているが、その病態生理は未だ不明であり、明確な治療法も確立されていない。今回我々は、リンパ球性の毛孔性扁平苔癬 (lichen planopiralis : LPP) 10 例、好中球性の禿髪性毛包炎 (folliculitis decalvans : FD) 10 例の組織中に浸潤している細胞について免疫組織学的に解析した。ホルマリン固定されたパラフィン病理切片に、トルイジンブルー染色および HLA-DR、CD1a、3、4、8、68 について抗体免疫染色を行い、光学顕微鏡にて観察した。その結果、すべての症例の真皮全層、特に炎症の強い部位に肥満細胞が散在性に浸潤する特徴的な染色像を得た。さらに、これらの肥満細胞について、Mast cell protease (Tryptase、Chymase)、IL-17A、17RA、23、23R を間接蛍光抗体法によって染色し、共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss LSM5) にて観察を行った。その結果① Tryptase 陽性、Chymase 陽性、② IL-17A 陽性、③ IL-23 陽性、④ IL-23R 陽性の結合組織型肥満細胞の存在が新たに明らかとなった。IL-17 陽性肥満細胞の割合を病変組織と頭部健康コントロール組織とで比較すると、病変組織で有意に高値を示した。

以上の結果から我々は、近年 Th17 細胞の同定から注目される IL-23/IL-17 軸による自己炎症反応が LPP、FD の病態形成にも大きく影響していると推察した。LPP、FD の IL-17 陽性肥満細胞 (IL-23⁺/IL23R⁺) は、Th17 細胞 (IL-23⁻/IL23R⁺) と異なり、IL-23 シグナルの伝達がオートクラインに進行することで IL-17 が産生されると考えた。また、IL-17 受容体の発現が炎症を起こした毛包細胞で特異的に得られることから、IL-17 は炎症反応の亢進に加え

て毛包破壊にも関与していると推測した。

P2-35.

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF) の遺伝子解析と臨床像の検討

(社会人大学院4年小児科学)

○赤松 信子、柏木 保代、河島 尚志

自己炎症性疾患とは、感染や自己免疫に起因せず、発熱などの炎症が反復または持続する症候群である。周期性発熱も本症候群に含まれ、家族性地中海熱は代表的疾患である。遺伝性炎症性疾患であり、遺伝性周期発熱症候群のなかでは患者数が最も多くなっている。

近年、自己炎症性疾患は遺伝子診断が可能となった。本邦でも稀な疾患ではなく、臨床像も報告されてきている。当科においても、遺伝子診断にて確定した8家系(典型例7家系、非典型例1家系)を経験したので、その臨床像と合わせて報告する。

家族性地中海熱は周期性発熱、漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症疾患であり、典型例と非典型例がある。常染色体劣性遺伝形式をとり、16番染色体に存在するMEFV遺伝子により発症するといわれている。MEFV遺伝子はpyrin蛋白をコードしており、その機能が損なわれることにより、炎症性サイトカインの産生が増強され、制御できない炎症が惹起されると考えられている。FMF典型例ではMEFV遺伝子変異を90%以上に認めている。非典型例でも遺伝子解析が診断や病態把握に有用であると考えられている。当院でも、非典型例において遺伝子変異を認めており、遺伝子解析の有用性を確認した。

原因遺伝子が検出されずともコルヒチン著効例が存在すること、海外と比較し、合併症であるアミロイドーシスや重症化例が少ないこと等を考慮すると、未知の遺伝子変異を持つ可能性が考えられる。今後症例数を増やし、更なる検討の必要性があると考えられる。

P2-36.

末梢血単核細胞のプレドニゾン感受性に及ぼすインスリンの影響に関する研究

(東京薬科大学 薬学部 臨床薬理学教室)

○杉山健太郎、稲村真理子、林 和樹
加藤 鈴、板垣 清楓、大館 祐佳
平野 俊彦

【目的】 腎移植の対象となる慢性腎不全(CRF)患者の末梢血単核細胞(PBMC)のプレドニゾン(PSL)感受性は、健常者に比べ極めて低い¹⁾。近年本邦では、糖尿病を合併するCRF患者が増加しており、中にはインスリンが投与されている症例も少なくない。そこで我々は、T細胞マイトゲンで刺激したPBMCのPSL感受性に及ぼすインスリンの影響を検討した。

【方法】 健常者6名よりPBMCを分離し、T細胞マイトゲンとしてコンカナバリンAを加え、さらにインスリン存在下または非存在下に各濃度のPSLを添加して、4日間培養した。培養後、MTT法により、細胞増殖を50%抑制するPSL濃度(IC50 ng/mL)を算定した。

【結果】 生理的なインスリン(5 μU/mL)存在下におけるPSLのIC50値の平均値(SD)は37,557.0(39,669.5)ng/mLであり、これはインスリン非存在下におけるPSLのIC50値2,063.7(4,607.0)ng/mLより有意に高かった($p < 0.05$)。一方、高用量(50 μU/mL)のインスリン存在下におけるPSLのIC50値は621.1(1,266.1)ng/mLであり、これはインスリン非存在下の場合と比べて有意差がなかった。なおインスリンは、いずれの濃度においてもそれ自体PBMC増殖に影響しなかった。

【考察】 インスリンはPBMCのT細胞増殖に影響しないが、一方で生理的な濃度のインスリンはPBMCのPSL感受性を低下させることを確認した。インスリンは、血糖値を下げる唯一のホルモンとして知られているが、これまでPSLの薬効を減弱させる作用は確認されていない。本研究により、慢性腎不全患者の糖尿病性腎症に使用されるインスリンが、PSLの薬効を減弱させる可能性が初めて示唆された。

1) Hirano T et al. Transplantation 1994; 57: 1341-1348