

を算定した。PBMC から分泌された7種のサイトカイン量は、ビーズアレイ法により測定した。制御性T細胞を含む各種T細胞サブセットの割合は、特異抗体を用いたフローサイトメトリー法により測定した。統計解析には Graph Pad Prism4 を用いた。

【結果】 VK1 はPBMC 増殖に影響を及ぼさなかったが、VK2、VK3、およびVK5 はマイトゲン応答性PBMC 増殖を濃度依存的に抑制した。これらのVK は、PBMC からの種々のサイトカイン分泌を抑制した。またVK3 とVK5 は、PBMC 中の制御性T細胞の割合を増加させた。

【結論】 種々のVK に免疫抑制作用のあることを初めて明らかとした。VK3 およびVK5 は、PBMC からの各種サイトカイン産生を抑制するとともに制御性T細胞の割合を増加させ、PBMC 増殖を抑制するものと考えられた。

P1-7.

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)

○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 planopilaris : 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常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 が産生されたと考えた。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。

P1-8.

表皮角化細胞の脱核には複数の経路が関与する—皮膚バリア機能形成における関与—

(大学病院：皮膚科)

○田中 (山本) 真実、坪井 良治
(資生堂リサーチセンター)

日比野利彦

本研究は、アトピー性皮膚炎等の慢性炎症性皮膚疾患の病因となる皮膚バリア機能破綻の原因として、不全角化のメカニズムに注目した。表皮角化細胞の脱核のプロセスには複数の経路が関係しているのではないかと考え、顆粒層から角層における特異的な変化である caspase-14 の活性化とプロフィラゲリン N 末端 (FLG-N) の核移行について検証した。FLG-N は、ドメイン毎の発現ベクターを作製し、ケラチノサイトに発現させ、細胞の形態および核の変化を継時的に観察した。また、FLG-N に相互作用を示す物質を LC/MS/MS 解析にて検証した結果、表皮特異的メソトリプシンが FLG-N の遊離に働くこと、核内には約 55 kDa の大きさで入り、A ドメインが核分解に寄与することが確認できた。さらに、caspase-14 については、ICAD (Inhibitor of CAD) を限定分解することで CAD (Caspase-activated

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、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、稲津 正人

(医学総合研究所)

稲津 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の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