

P1-13.**乾癬における特徴的インフラマソームの同定**

(大学院博士課程4年皮膚科学)

○比留間淳一郎

(皮膚科)

原田 和俊、大久保ゆかり、山本 真実

日比野利彦、坪井 良治

【背景】 インフラマソームは複数のタンパクからなる複合体であり、炎症性疾患の発症に関与することが報告されている。乾癬は代表的な炎症性角化症の一つであるが、乾癬病変部におけるインフラマソームの発現や機能は十分に解析されていない。

【目的】 乾癬の病変部に特徴的に発現するインフラマソーム構成要素を同定する。

【方法】 (1) インフラマソーム構成要素の一つであるカスパーゼ-1に特異的に反応する抗体と乾癬鱗屑抽出液を反応させ、免疫沈降によりカスパーゼ-1と結合するタンパクを得た。このタンパクを液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS/MS)にて分析し、候補因子の同定を行った。(2) 得られた候補因子について、蛍光免疫染色を用いて正常及び乾癬の病変部皮膚における局在を観察した。さらに培養ケラチノサイトを用いて、この因子の発現が亢進する培養条件を検討した。

【結果】 (1) LC-MS/MSによる解析の結果、乾癬鱗屑抽出液よりインフラマソームを構成する因子としてNLR family CARD domain-containing protein 4(NLRC4)を同定した。健常人及びアトピー性皮膚炎の鱗屑抽出液からNLRC4は検出されず、NLRC4が乾癬に特異的に発現するインフラマソーム構成要素であると考えた。(2) 蛍光免疫染色では乾癬皮疹部にてNLRC4の発現が認められたが、健常人と乾癬の無疹部ではNLRC4の発現は検出されなかった。また、培養ケラチノサイトでのNLRC4発現を解析したところ、Ca²⁺添加時などのケラチノサイトの分化を促す刺激によりNLRC4の発現が亢進した。

【結論】 乾癬における特徴的インフラマソームの構成要素としてNLRC4を同定した。NLRC4は乾癬皮疹部に特異的に発現しており、病態への関与が示唆された。

P1-14.**次世代シーケンサーによるIgG4関連眼疾患の遺伝子解析から同定した遺伝子変異**

(社会人大学院博士課程1年眼科学)

○小川麻里奈

(眼科)

臼井 嘉彦、山川 直之、馬詰和比古

坪田 欣也、根本 怜、後藤 浩

緒言: IgG4関連眼疾患は比較的新しい疾患概念であり、病態を含め未だ不明な点が多い。近年実用化された次世代シーケンサーは一度に大量かつ高精度に塩基配列を解析することができ、未知の配列も含めた網羅的な解析を実現可能とした。IgG4関連眼疾患の診断目的に生検が行われた検体における遺伝子変異について、次世代シーケンサーを用いて解析を行ったので報告する。

方法: 東京医大病院眼科を受診し、IgG4関連眼疾患と診断された12例(平均年齢61.8歳、男性6例、女性6例、平均血清IgG4値681mg/dL)を対象とした。生検目的に摘出された検体および末梢血からゲノムDNAを抽出し、4,813遺伝子を対象としたシーケンスパネルであるIllumina社製TruSight Oneを用いてMiSeqでシーケンスを行った。解析ソフトとしてVariant Studioを使用した。

結果: 次世代シーケンサーにより、摘出検体から9,618遺伝子、末梢血から9,606遺伝子の変異を検出した。12例中全例で遺伝子変異がみられたのはTRIOBP、INF2、KDM6B、XIAPであった。また12例中11例でKLF6に、10例でNOTCH1に異常がみられた。

結論: 次世代シーケンサーを用いた解析により、IgG4関連眼疾患の新規遺伝子異常が同定された。得られたデータをもとに、本疾患の病態の解明や新規バイオマーカーの確立、さらに分子標的薬の開発等の発展が期待される。