

においては様々な性質を含む細胞の混在であることが明らかになりつつある。そこで、我々は、“培養リウマチ滑膜細胞は、不均一な細胞集団であり、この細胞の中に、リウマチ滑膜細胞の増殖を制御している細胞がいる”と仮説を立てるに至った。

本研究では、リウマチ滑膜組織より分離したリウマチ滑膜細胞を、同一 well に細胞が二個以上入らないように細胞溶液を希釈し、96 well プレート 10 枚に細胞を播種し、シングルセル化した。得られた細胞クローンの増殖速度を測定するとともに、増殖速度が早い細胞群と、遅い細胞群から RNA を抽出し、DNA マイクロアレイ解析、次世代シーケンズ解析を行い、発現の異なる遺伝子群・Pathway について解析を行い、その結果について報告する。

P2-22

リウマチ滑膜細胞における遺伝子発現ネットワークの解明

(未来医科学研究寄附講座、医学総合研究所)

○藤田 英俊

(医学総合研究所 運動器科学研究部門)

横田 真穂

(バイオメテイクスシンパシーズ (BM-S) 幹細胞治療学研究講座)

荒谷 聡子

(医学総合研究所、未来医科学研究寄附講座、臨床共同研究センター)

中島 利博

関節リウマチは全身性の種々の免疫異常、滑膜細胞の過増殖、骨・軟骨破壊、線維化などの多段階の病的プロセスが相互作用しながら、進行することが知られている自己免疫疾患のひとつである。これまでの研究において、さまざまな転写因子が関与することが報告されていたが、滑膜細胞の増殖を制御するメカニズムはいまだ不明な点が多い。

本研究にて、我々は、転写コアクチベータである CREB binding protein (CBP) に結合する因子を探索した結果、Grap2 cyclin-D interacting protein (GCIP) を同定した。GCIP は、HLH ドメインを有し、かつ、basic ドメインを有さない inhibitor of DNA binding/differentiation (Id) ファミリーのひとつで、bHLH 型転写因子の dominant negative repressors として機能

することが報告されている。結合実験より、GCIP と CBP が *in vitro*, *in vivo* において結合していること、また、細胞増殖実験の結果、GCIP が細胞増殖を抑制することを見出した。さらに、詳細な解析の結果、GCIP による細胞増殖制御機構の一端が明らかになったので、その結果について報告する。

P2-23

核膜病モデルマウスにおける骨格筋障害機序の解明

(病態生理学)

○和田 英治、林 由起子

核膜構成タンパク質の遺伝子異常によって起こる核膜病は、多様な疾患を呈する。エメリン欠損やラミン A の遺伝子異常によって起こるエメリン-ドレイフス型筋ジストロフィーは骨格筋や心筋が障害されることが知られている。核膜が核の構造や形態維持に重要な役割を果たすことが示唆されているが、病態への具体的な関与についてはよく分かっていない。これまでも核膜病モデルマウスが報告されているものの、顕著な骨格筋症状を呈さないため骨格筋障害の詳細なメカニズムは明らかとなっていない。

我々は、エメリン欠損 (Emd) マウスと Lmna 変異導入 (H222P) マウスを交配させた二重変異 (EH) マウスを作出して病態の解析を進めている。その結果、EH マウスは H222P マウスと同様に心不全を示し、18 週頃から体重の減少が認められた。血中クレアチンキナーゼ値は正常範囲内であったものの、骨格筋においては若齢から核の構造異常や筋変性を示し、運動負荷テストでは正常対照、Emd、H222P マウスと比較して運動能が有意に低下した。また運動負荷により EH マウスの筋病理変化が増悪したことから、メカニカルストレスに対する抵抗性の減弱が示唆された。EH マウスは筋病態をよく反映しており、今後は詳細な病態メカニズムについて研究を進めていく。