

the mutation of the SP1 binding site in the LDLR promoter region (c.-137C>T) contributes to FH.

### 7-1.

#### 腹部大動脈瘤におけるシグナル伝達経路間クロストークによる炎症増幅機構

(医学部医学科3年)

○長内 未来

(細胞生理学)

中村 隆、廣見 太郎、井上 華、  
横山 詩子

**【背景】** 腹部大動脈瘤の進行には慢性炎症が関与しているが、細菌感染を伴うと破裂頻度が増加する。炎症性ホルモンであるプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) の受容体 EP4 は IL-6 の産生により大動脈瘤を進行させる。また、細菌由来の lipopolysaccharide (LPS) が toll-like receptor 4 (TLR4) を介して interleukin-6 (IL-6) を産生し、血管壁内の炎症を増悪することが報告されている。これらの背景より、腹部大動脈瘤において PGE<sub>2</sub>-EP4 シグナルと LPS-TLR4 シグナルのクロストークが血管炎症を増幅し、疾患進行に主要な役割を果たしているとの仮説を立て、IL-6 産生に焦点を当てて検討した。

**【方法】** EP4 過大発現 (EP4-Tg) マウスおよびノントランスジェニック (non-Tg) マウスより血管平滑筋を単離した。これらの細胞を EP4 agonist (ONO-AE1-329)、LPS で刺激し、IL-6 の mRNA の発現量を定量的 PCR で評価した。

**【結果】** ONO-AE1-329 または LPS の刺激により、IL-6 の mRNA の発現量は無刺激に比べ、それぞれ 53 ± 4 倍、124 ± 8 倍に増加した (n = 5)。さらに、両薬剤の同時投与では 2632 ± 257 倍と著明に増加し (n = 5, p < 0.05)、両薬剤による相乗的な発現量増加が認められた。non-Tg VSMC においても EP4 の発現量に応じた両薬剤による相乗的な IL-6 の mRNA 発現量の増加が確認された (n = 5, p < 0.05)。

**【結論】** 血管平滑筋において EP4 と TLR4 シグナルのクロストークによる IL-6 産生増幅機構の存在が示唆された。今後これらシグナルの下流にて共通する transforming-growth factor-β-activated kinase 1 (TAK1) に注目し、研究を進めていく。

### 7-2.

#### ヒト PD-1/PD-L1 抗体の T 細胞疲弊解除機能を評価する分子イメージングシステムの確立

(研究生：東京医科大学免疫学分野、熊本大学医学部呼吸器外科)

○西 航、松島 遼平

(研究生：東京医科大学免疫学分野)

若松 英、豊田 博子、古畑 昌枝、  
町山 裕亮、西嶋 仁、竹内 新、  
横須賀 忠

(研究生：東京医科大学免疫学分野、東京医科大学皮膚科学分野)

西川 哲史

(熊本大学医学部呼吸器外科)

鈴木 実

免疫チェックポイント阻害療法の登場により、がん免疫療法はがん標準治療の1つとして確立するに至った。CTLA-4、PD-1 療法に続く新たな免疫チェックポイント阻害薬が研究・開発されていると同時に、抗 PD-1 抗体と他のがん治療との併用療法も多数検討されている。ヒト型抗 PD-1 (CD279)/PD-L1 (B7-H1, CD274) 抗体は、本邦でも現在5種類が承認されているが、実際の臨床の場でどれを選択するかは、適応基準と臨床医の判断に委ねられており、決定打がない。今回我々は、ヒト PD-1/PD-L1/2 を可視化できるイメージングシステムを新たに構築し、市販されている抗体の阻害効果の直接的な比較を試みた。ヒト PD-1 を導入した T 細胞腫瘍株およびマウスプライマリー T 細胞を、ヒト PD-L1/2 を導入した抗原提示人工脂質二重膜を用いて観察したところ、リガンド結合依存的に PD-1 のクラスター形成「PD-1 マイクロクラスター」と脱リン酸化酵素の共局在を観察した。抗 PD-1/PD-L1/2 抗体は特異的にそれぞれの PD-1 マイクロクラスター形成を阻害し、また同条件で行った生化学的・生理学的解析と相関する結果を得た。さらに、市販抗体では必要とする抗体濃度に1オーダーの差があることが明らかとなった。動物実験による in vivo の実験を進めると共に、PD-1 マイクロクラスターを可視化することで T 細胞の活性化および抗 PD-1/PD-L1 抗体の機能評価ができる新たな評価系の確立を目指している。