

に転院となった。

【結論】 VKH 病に対するステロイド治療中に CO-VID-19 を発症した 1 例を経験した。一時、CO-VID-19 は重症化した。諸治療によって改善し、CO-VID-19 に対する治療の一環としてステロイドが使用されたことが VKH 病にも奏功したと考えられた。

1-5.

細径ファイバーを用いた Talaporfin sodium 投与下 組織内光線力学療法 of in vivo 研究

(脳神経外科)

○永井 健太、深見真二郎、秋元 治朗、
斎藤 佑樹

(北里大学：医療衛生学部 医療電子工学研究室)

小川恵美悠
(分子病理学)

高梨 正勝、黒田 雅彦、河野 道宏

悪性脳腫瘍に対する光線力学療法 photodynamic therapy (PDT) は 2014 年に保険承認され、当施設でも現在 100 例以上に施行してきたが、eloquent area など摘出が困難な症例に施行できない問題があった。近年ドイツより、5-ALA 投与下で細径光ファイバーを腫瘍内に穿刺し、内部でレーザーを照射する組織内 PDT (interstitial PDT: i-PDT) の臨床試験が行われ、良好な結果を得たとの報告があった。本邦では組織移行性がより高い Talaporfin sodium (NPe6) が使用でき、より高い PDT 効果が得られることが予想されるが、基礎実験データが皆無なため治験を開始できない状態となっている。そこで我々は脳腫瘍皮下移植マウスモデルを作成し、NPe6 を用いた i-PDT の基礎実験を行い、良好な結果を得たため報告する。

【方法】 胸腺欠損ヌードマウスの両側大腿皮下に C6 glioma cell を移植しモデルを作成した。2 週間ほど飼育し腫瘍径が 15 mm 程度になった時点で実験を行った。10 mg/kg で NPe6 を腹腔内投与、90 分後に光ファイバー (φ0.8 mm、発光長 2.0 mm) を腫瘍中心部に穿刺し種々のエネルギー密度で i-PDT を行った。照射 24 時間後に sacrifice し病理学的評価を行った。

【結果】 穿刺部先端より半径 4 mm の範囲で PDT の反応が認められた。同一パワー密度の場合、エネ

ルギー密度を下げ長時間暴露にしたグループの方が PDT の効果が強かった。経時的観察すると直後より 24 時間経過時の方がより効果範囲が拡大した。HE 染色では核の濃縮、破碎象、TUNEL 陽性など apoptosis の所見が認められた。PDT 効果範囲で ghost cell、血管内皮の欠落とフィブリン血栓が多数認められた。電顕像では核のクロマチン凝集や断片化、細胞膜の blebbing などが認められ、血管内皮細胞にも核の凝集や小胞形成等の変性を認めた。

2-1.

真菌感染症の重症化メカニズムの解明—Growth arrest-specific 6 (Gas6)/Axl に着目して—

(医学部医学科 4 年微生物学分野)

○近藤庄太郎、大脇 恵人
(微生物学分野)

柴田 岳彦、犬飼 達也、中村 茂樹

これまでに我々は、Growth arrest-specific 6 (Gas6)/Axl シグナルが侵襲性肺アスペルギルス症の誘導に関与することをマウスモデルにより示した。しかし、その他の真菌感染症の発症に Gas6/Axl シグナルが関与するか不明のままだった。そこで深在性真菌感染症の一つである肺ムコール症に注目し、本症にも Gas6 が関与している可能性があると考え、その検証と産生機構および重症化機構の解明を本研究の目的とした。

まず、抗 Gr-1 抗体を腹腔内投与することにより好中球を枯渇させたマウスに肺ムコール症原因真菌の一つである *Cunninghamella bertholletiae* を経鼻投与により感染させ、肺ムコール症マウスモデルを作製した。感染後経時的にサンプルを回収したところ、感染ごく初期 (6 時間後) において全肺中の Gas6 の転写およびタンパク質レベルでの上昇がみられた。次に、Gas6 産生細胞を同定するためにマウス由来マクロファージ細胞株 J774.1 と肺胞上皮細胞株 MLE-12 に *C. bertholletiae* を接種して解析を行った。その結果、Gas6 の転写レベルでの上昇がマクロファージではみられなかったが肺胞上皮ではみられた。以上の結果より、*C. bertholletiae* 感染は感染ごく初期において上皮細胞の Gas6 産生を誘導する可能性が示唆された。

興味深いことに、真菌感染の軽症非致死モデルで

の Gas6 産生のピークは感染後期であったのに対して、今回作製した重症致死モデルでは初期にピークがみられた。つまり、感染後期の Gas6 は炎症応答の終息に作用するが、感染初期の Gas6 は正常な免疫応答を抑制し重症感染に至らしめると予想される。今後、*in vivo* での Gas6 産生細胞の同定、病原体の種類、量などの条件を変えて解析し、重症化メカニズムの解明を試みる。真菌のみならず重症感染症一般において感染初期の Gas6 産生と重症化との関連を示すことができれば、将来的に新たな感染症重症化概念の提唱が期待される。

2-2.

Topical application of tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate suppresses angiogenesis in imiquimod induced Psoriasis-like mouse model

(大学院博士課程 3 年皮膚科)

○早川 数馬

(皮膚科学)

前田 龍郎、江草 智津、原田 和俊

Psoriasis is a chronic inflammatory disease characterized mainly by skin inflammation and overgrowth of keratinocytes, scales and erythema, increased dilatation and tortuosity of dermal papillary blood vessels. On the other hand, PDGF, known as platelet-derived growth factor, is upregulated in psoriatic skin lesions, but its accurate role is unclear. In this study, we investigated the effect of topical application of imatinib mesylate (IMT), one of the PDGFR signal inhibitors, on the lesions of imiquimod (IMQ)-induced psoriasis-like mouse model. IMT improved skin lesions in mice and suppressed splenomegaly and vascular permeability. Histopathologically, the effect of suppressing inflammatory cell infiltration, epidermal thickening and vascular growth was observed. We investigated the expression of cytokines involved in epidermal proliferation and angiogenesis using cultured cells (mouse 3T3 cells). IMT suppressed the expression of FGF1, FGF2, VEGFA in PDGF-stimulated 3T3 cells. Based on the above results, IMT may inhibit PDGFR in psoriasis lesions and suppress the action of cytokines associated with the pathophysiology of psoriasis. Topical application of imatinib mesylate can

be a new treatment for psoriasis.

2-3.

Inflammatory bowel disease of children with *MEFV* gene variants

(大学院博士課程 4 年小児科・思春期科学分野)

○長谷川里奈、西亦 繁雄、鈴木 慎二、

柏木 保代、山崎 崇志、河島 尚志、

山中 岳

【Background】 The number of children with inflammatory bowel disease (IBD) is increasing and IBD is considered a complex disorder due to genetic and environmental factors. Recently, monogenic IBD caused by a single responsible genetic mutation has been attracting attention as cause of childhood onset IBD. One of the genes responsible for monogenic IBD is the *MEFV* gene, which causes familial Mediterranean fever (FMF), an autoinflammatory disease characterized by periodic fevers with serositis showing abdominal, chest, or joint pain. Although intestinal involvement in FMF have been considered rare, recent studies have reported IBD cases with *MEFV* variant diagnosed as *MEFV* gene-associated enterocolitis which has good response to colchicine, the therapeutic agent of FMF. However, there are few reports of children with *MEFV* gene-associated enterocolitis so far.

【Methods】 In this study, we examined the association between the presence of *MEFV* gene mutations and symptoms and endoscopic findings in 11 children with IBD. In addition, cytokine profiles were analyzed for 5 patients with *MEFV* mutations and 4 patients without mutations.

【Result】 There were no differences in symptoms and endoscopic findings between children with and without *MEFV* mutation. It is difficult to show clear differences in cytokine profiles between the two groups, but there was a trend toward higher levels of IL-8, IL-17, and G-CSF in the group with *MEFV* mutation.

【Conclusion】 A high background carrier rate of *MEFV* mutation in IBD patients has been reported. Although we consider the cases in our study to be different from *MEFV* gene-associated enterocolitis at this time, we plan