

研究会報告

第73回 東京医科大学
免疫アレルギー研究会

日時: 平成17年5月23日(月)
時間: 午後5:30~7:55
場所: 東京医科大学病院 第一研究教育棟
3階 第一講堂
当番教室: 免疫学教室
外科学第三教室

1. CpG-ODNによるマクロファージからのIL-12産生におよぼす phosphatidylinositol 3-kinase の関与

(東京薬大・薬・薬物送達学)

三枝 一陽、四元 聡志、根岸 洋一
新榎 幸彦

【目的】 CpG-motifを有するオリゴデオキシヌクレオチド(CpG-ODN)は、マクロファージ(M ϕ)からのIL-12およびIL-10の産生を誘導することが報告されているが、詳細なメカニズムは明らかではない。今回、CpG-ODNによるM ϕ からのIL-12産生におよぼす phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)の影響について検討を行った。

【方法】 thioglycollateで誘導したマウス腹腔M ϕ をCpG-ODNで刺激し、IL-12およびIL-10産生に対するPI3K阻害剤であるWortmannin、LY294002および抗IL-10中和抗体の影響についてタンパクおよびmRNAレベルの変動をそれぞれELISAおよびRT-PCR法で評価した。ERKの活性化はWestern blotting法で検討した。

【結果および考察】 CpG-ODN単独添加に比べPI3K阻害剤の添加によりIL-12産生は有意に上昇し、一方、IL-10産生は減少することを、タンパクおよびmRNAレベルで確認した。さらに、CpG-ODNによるIL-12産生は抗IL-10中和抗体の添加により、上昇することを確認した。また、PI3K阻害剤により、CpG-ODNによるERKの活性化が抑制されることを明らかとした。以上の結果より、CpG-ODNによるM ϕ からのIL-12産生をPI3Kが負に制御していることを明らかとした。また、IL-12産生の負の制御にERK依存的に産生されるIL-10の関与が示唆された。

2. エンドトキシンショックモデルマウスにおける血中Soluble CD14濃度変化に関する研究

(東京薬大・薬・免疫) 保泉 裕康、藤瀬 遥、安達 禎之
大野 尚仁

【目的】 CD14はグラム陰性菌由来のリポ多糖(LPS)の結合タンパクの一つである。ヒトの場合エンドトキシンショック発症時にSoluble CD14(sCD14)の濃度変化が生じることが報告されているが、マウスにおける報告例は少ない。そこでマウスのショックモデルを用い、血中sCD14濃度変化と致死活性との関連性を検討した。

【結果及び考察】 カラゲナン(CAR)負荷LPS投与群、ガラクトサミン(D-galN)負荷LPS投与群両モデル共に全個体が死亡した。CAR負荷LPS投与群ではTNF- α 、IL-6が著しく上昇し、LPS投与6時間後に血中sCD14濃度も顕著に上昇した。一方、D-galN負荷LPS投与群ではいずれのパラメータについても有意な変化は観察されなかった。以上のことから致死条件において血中sCD14濃度が一様に上昇するのではなく、メカニズムにより異なる可能性が示唆された。

3. シスプラチン感受性におけるJNK1の役割

(免疫学講座) 高田 栄子、秦 喜久美、水口純一郎
(外科学第五講座) 濱 耕一郎

【目的】 CDDP誘導性アポトーシスとネクローシスにおけるJNK1の役割を調べた。

【方法】 CH31細胞を用い、優性阻害型JNK1(dnJNK1)と活性化型JNK1(MKK7-JNK1)発現細胞株を作製した。ROSの阻害剤はBHAを用いた。死細胞率、アポトーシス、ネクローシス、ROSはFACSで、JNK1活性はin vitro kinase assayで調べた。

【結果】 CDDP処理によりアポトーシスとネクローシスが誘導され、JNK1の活性化が認められた。dnJNK1細胞ではアポトーシスが抑制、ネクローシスが増加したが、MKK7-JNK1細胞ではアポトーシスが増加、ネクローシスが抑制され、ROSの低下がみられた。BHA前処理はdnJNK1細胞のネクローシスを抑制した。以上のことからCDDPによりJNK1の持続的活性化が誘導されるとアポトーシスが、活性化されないとネクローシスが誘導されることが分かった。ネクローシスを誘導することで、アポトーシスによる免疫反応の不活化がより効果的になることが期待される。