

## 第3セッション(演題番号7~9)の要約

座長：東京薬大 笹津備規

## 演題7 皮脂腺の形成と皮脂分泌から見た皮膚機能に対する薬物評価に関する基礎研究

皮脂の産生調節に関する研究において、皮脂細胞における皮脂産生・分泌の分子機構については十分理解されていなかった。これまで演者らは、ハムスターの脂腺細胞において男性ホルモンやインスリンが皮脂産生促進因子として、レチノイン酸などの増殖因子が皮脂産生抑制因子として、外因性のプロスタグランジンなどが皮脂産生を促進することを明らかにしてきた。今回の報告ではハムスター脂腺細胞において、COX-2に対して阻害作用を示す非ステロイド性抗炎症薬は皮脂産生を促進することなどが示唆された。これらの点について活発な討論が行われた。さらに演者から臨床に対して、共同研究の呼びかけがなされた。

演題8 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の新しい機能

— ストレス刺激の認知適応機構との関連性—

本発表ではマウスの情動行動に及ぼすストレス刺激の影響について検討し、5-HT<sub>1A</sub> 受容体が活性化されることにより、遅発的抵抗性が形成されることを明らかにし、さらにストレス抵抗性の形成メカニズムに5-HT<sub>1A</sub> 受容体が関与していることを示唆した。本研究に関しては、同じ分野の研究者である東京薬科大学生命科学部・生体高次機能学の工藤教授と活発な質疑討論が行われた。

## 演題9 虚血再灌流による腸管粘膜透過性亢進とバクテリアトランスロケーション

消化管上皮細胞は異物の体内侵入に対して極めて精巧な防御システムを敷いている。しかし、消化管の虚血再灌流による膜バリアー機能の低下がバクテリアトランスロケーションを引き起こし、結果として多臓器不全を誘発し死に至る場合がある。演者らは生体部分小腸移植を念頭に免疫抑制剤の吸収動態制御因子P-糖蛋白質の機能および発現変動を検討し、虚血再灌流障害の克服の可能性を Drug Delivery System の立場から検討してきた。今回の発表では、脂質過酸化誘導後の酸素再供給により引き起こされる Tight Junction 開口という膜構造変化には、細胞内でのスーパーオキシドアニオンの生成と鉄イオンの遊離が寄与していることを示唆した。本研究においても、演者から

臨床に対して共同研究の呼びかけがなされた。

本セッションの3演題は両大学の共同研究ではなく、各教室の研究内容を紹介したものである。東京薬科大学からの2演題はこれまでの研究成果を報告し、臨床の先生に共同研究を呼びかけたものであった。これからも、両大学の共同研究の輪を広げることであり、より良い医療につなげるように期待する。

(10) 病原性真菌 *Candida* ならびに *Aspergillus* の細胞壁  $\beta$  グルカンに対するヒト血中抗体価およびエピトープ解析○大野尚仁<sup>1)</sup>、石橋健一<sup>1)</sup>、増沢信哉<sup>1)</sup>、吉田雅治<sup>2)</sup>、吉川憲子<sup>2)</sup>、斎藤中哉<sup>2)</sup>、三浦典子<sup>1)</sup>、安達禎之<sup>1)</sup>( <sup>1)</sup>東京薬大・免疫学、<sup>2)</sup>東京医大・八王子医療センター・腎臓科)

## 【目的】

深在性真菌症は、臨床的重要性を増している。その背景には高度医療の発達による高齢化社会への推移、AIDS の世界的増加、また臓器移植等に伴う免疫抑制剤の使用による易感染者の増加がある。原則的に宿主免疫状態に依存して発症する深在性真菌症は、その診断が非常に難しい。本症は一般に培養陽性率が低く、特徴的臨床所見に乏しいため、臨床症状と経過、培養、画像、生検などの総合結果によって診断がなされているからである。またその治療に用いられる抗真菌薬は、即効性、安全性、耐性菌の出現など多くの課題を抱えている。このような状況下、迅速、簡便かつ信頼性の高い血清学的診断法の必要性が増大している。

我々は既にカンジダ細胞壁  $\beta$  グルカンを効率良く可溶化する方法を開発し、その結果得られた CSBG は真菌症診断において汎用されつつある血中  $\beta$ -1,3-D-グルカン測定法における標準物質として注目されている。本研究の目的はヒト血清中における抗 CSBG 抗体価測定法を確立し、その臨床的意義について検討することである。更に本法をアスペルギルス細胞壁  $\beta$  グルカンの可溶化にも応用したので、この点についても概略を示す。

## 【方法・対象】

CSBG は既報に従い、*C. albicans* IFO1385 株から NaClO-DMSO 法によって調製した。抗 CSBG 抗体価の測定は CSBG を固相とした ELISA 法で行い、1次抗体に検体を、2次抗体に pox-anti-human IgG+IgM

を用い検出した。抗 CSBG 標準抗体はカンジダ細胞壁粒子状  $\beta$  グルカン、OX-CA 担体を用い精製した。

患者血清は東京医科大学八王子医療センター腎臓内科の保存血清を用い、その内訳は健常人 (22 名)、RA 患者 (77 名)、ANCA 関連血管炎患者 (35 名) である。

【結果・考察】

一般に免疫原性が低いとされている  $\beta$  グルカンであるが、既に当研究室においては、マウスにカンジダを免疫すると抗 CSBG 抗体価が上昇することが確認されている。

今回新たにヒト血清中における抗 CSBG 抗体の測定を行うことで以下の点を観察することができた。① ヒト血中ならびに免疫グロブリン製剤に抗 CSBG 抗体は存在し、血清希釈率 2,000 倍以上と高感度で検出された。健常人個体間の抗体価の差は 10 倍以内に収まる程度であり、ヒトにおいて普遍的に存在する抗体である可能性が示唆された。② この抗 CSBG 抗体は粒子状カンジダ細胞壁  $\beta$  グルカン、OX-CA カラムに吸着し、未吸着画分からほぼ消失した。この吸着画分について、その特異性を様々な標準物質を用いて比較検討したところ、直鎖  $\beta$ -1, 3 構造に対する反応性は低く、主に直鎖  $\beta$ -1, 6 構造を認識していることが分かった。③ 検体ごとに力価は著しく異なりその差は 100 倍に及んだ。④ 肺アスペルギルス症患者、カリニ肺炎患者においてもその病態の変化と相関する抗体価の動きが観察された。⑤ 健常人と比較し、RA 患者、ANCA 関連血管炎患者において抗体価は有意に低下していることが観察された (Fig. 1)。

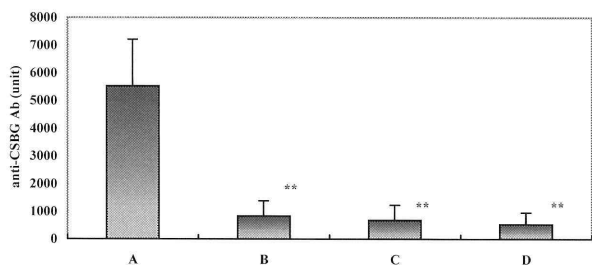


Fig. 1. Comparison of Anti-CSBG Ab titer in some disease groups  
 A) normal human (n=22) B) RA patients (n=77) C) ANCA-V(+) patients before therapy (n=13) D) ANCA-V(+) patients (n=22)  
 \*\*P<0.01 vs normal human

以上のことより抗 CSBG 抗体は広くヒト血中に存在し、カンジダ、ならびに他の真菌症に対する初期免疫応答ならびに内因性感染の防御において一定の役

割を果たしている可能性のあることが示唆された。 $\beta$  グルカンは様々な作用を発揮することから、免疫賦活剤としての興味や真菌症の病態における関与など、多岐にわたって生体応答を修飾している可能性がある。従来これは、抗原非特異的、自然免疫を中心として考えられてきたが、本研究で示したように、 $\beta$  グルカンは多糖抗原として挙動していることは明らかであり、今後は自然免疫並びに獲得免疫の両側面から考慮する必要がある。

一方、アスペルギルスは細胞壁に  $\alpha$ -1,3 グルカンも共存しており、 $\beta$  グルカンの単離はカンジダほど容易では無かった。現在、少量スケールで精製に成功したが、カンジダと異なり分岐構造はとっていない様である。この構造の違いが宿主によってどのように認識されているのか、今後明確にしなければならない。

(11) 感染対策を目的とした院内環境の細菌学的調査

○野口雅久<sup>1)</sup>、並木勇太<sup>1)</sup>、笹津備規<sup>1)</sup>、松永宣史<sup>2)</sup>、小山正晴<sup>2)</sup>、下津浦誠<sup>2)</sup>、明石貴雄<sup>2)</sup>、平良 修<sup>2)</sup>、若杉和倫<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>東京薬大・病原微生物学教室、<sup>2)</sup>東京医大・八王子医療センター感染対策委員会)

【目的】

近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、緑膿菌やセラチアによる院内感染が問題となっている。多くの医療施設においては、院内感染制御のため感染対策委員会を組織し、院内感染の防止に努めている。医療施設内の環境細菌の状況を把握することは院内感染制御に有用な情報を寄与する。そこで、感染対策を目的として、東京薬科大学薬学部病原微生物学教室と東京医科大学八王子医療センターの感染対策委員会の共同研究により、1999 年から八王子医療センター内の環境における細菌学的調査と MRSA の疫学的調査を行った。また、平成 14 年 4 月に八王子医療センターでは新病棟を開設した。そこで、新病棟についても環境細菌調査を行い、新病棟と旧病棟の環境分離細菌を比較した。さらに、MRSA について疫学的及び薬剤感受性の調査を行った。1999 年から 2001 年の環境及び臨床分離の 156 株の MRSA について解析した。

【方法】

検体は空中浮遊細菌及び環境付着細菌とした。採取場所は、病棟の各階の病室、廊下、ナースステーション、流し場、トイレ等で行った。調査期間は A 棟と B