

## 8 TNF-related apoptosis-inducing ligand

(TRAIL)の急性心筋梗塞におけるapoptosisへの関与

(第二内科) ○原 武史、中島 均、大島 一太

高田 隆、深澤 伸也、笹目 敦子

白井 幹雄、内藤 雄一、山科 章

(免疫学教室) 矢那瀬紀子、水口純一郎

【目的】AMIにおける心筋細胞死に対するapoptosisの機序を検討するため、TNFファミリーに属するapoptosis誘導因子TRAILとFas ligand、可溶性sFas ligandの動態を検討した。

【方法】AMI33例と健常コントロール(C)20例を対象とした。AMI症例は急性期(平均3日)と退院前(平均14日)に採血を行った。全血をリンパ球と血清に分離し、リンパ球におけるTRAIL、Fas ligandの発現程度をflowcytometryを用い測定した。また、血清中のTRAIL、可溶性sFas ligandの濃度をELISA法を用い測定し、Cと比較した。【結果】Cおよび退院前に比しAMI急性期ではリンパ球のTRAILの発現は有意に亢進しており、血清濃度も有意に高値を示した。しかし、リンパ球におけるFas ligandの発現程度や血清中のsFas ligand濃度はAMI症例とCで有意差はみられなかった。【結論】AMIにおけるapoptosisはリンパ球に発現するTRAILを介したsystemにより誘導され、その際Fas-Fas-ligand systemの関与は少ないと考えられた。

## 9 Cerivastatinの抗動脈硬化作用に対する検討

(第二内科) ○高田 隆、中島 均、深澤伸也、笹目敦子、

原 武史、白井幹雄、内藤雄一、山科 章

(免疫学教室) 矢那瀬紀子、水口純一郎

【目的】スタチン系薬剤は、コレステロール低下作用とは独立した機序で抗動脈硬化作用を発揮する。細胞内情報伝達に関与するMAPKには、細胞増殖に関与するextracellular signal-regulated protein kinase(ERK)1/2, apoptosisの誘導に関与するc-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase(JNK)などが知られる。cerivastatinの各MAPKに対する影響を検討し、抗動脈硬化機序を検討した。【方法】ヒト大動脈平滑筋細胞をin vitroでcerivastatinを加えて12時間培養した。cerivastatin濃度は0, 0.01, 0.1, 1  $\mu$  Mとし、その後同細胞におけるERK1/2、JNKの発見およびリン酸化活性レベルをWestern blotにて確認した。【結果】ERK1/2のリン酸化はcerivastatin濃度依存性に有意に抑制されたが、ERK1/2の基礎発現量はcerivastatinによる抑制は受けなかった。一方、JNKの基礎活性およびリン酸化活性はcerivastatinによって有意な変化を生じなかった。【総括】MAPKはMAPK kinaseの働きによりリン酸化することで活性化する。cerivastatinはERK1/2活性化を抑制し、JNK活性化は抑制しなかった。この性質は、動脈硬化の進展抑制に有利に働くと考えられた。

## 自己免疫性疾患におけるIL-1の役割

(東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター)

岩倉洋一郎

HTLV-Ⅰは成人T細胞白血病の原因ウイルスで、我が国には100万人もの感染者がいることが知られている。我々はこのウイルス遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作製し、このウイルスが慢性の関節炎を引き起こすことを初めて報告した(Iwakura *et al*, Science,1991)。その後疫学調査により、このウイルスがヒトの関節リウマチに関与している可能性が高いことが報告されている。発症機構を解析したところ、発症には自己免疫が関与しており、関節滑膜で生産されるIL-1やIL-6が病態形成に重要な役割を果たしていることがわかった。興味深いことに、IL-1の拮抗阻害分子である、IL-1レセプターアンタゴニストを欠損させたところ、このマウスは自己免疫性の慢性関節炎を発症することがわかった(Horai *et al*, J. Exp. Med., 2000)。そこで、免疫系におけるIL-1の役割を検討したところ、IL-1はCD40LやOX40などの副シグナル分子の発現誘導に関与しており、T細胞の活性化に極めて重要な役割を果たしていることがわかった。また、IL-1は発熱やグルココルチコイドの分泌を介して全身症状にも深く関与している(Horai *et al*, J. Exp. Med., 1998)。免疫系、及び個体の恒常性維持におけるIL-1の役割について議論したい。