

伝達に注目が集まっている。しかし、その伝達機構の詳細なメカニズムは明らかとなっていない。一方、細胞間情報伝達においてその周辺の微小環境が重要視されており、特に低酸素微小環境では虚血疾患やがんにおいて血管新生が生じるため強い関心を集めている。本研究では、低酸素環境における血管新生にがん細胞由来 exosomal miRNA が与える影響を検討した。

【方法】 exosomal miRNA を多量に分泌している白血病由来細胞株 (K562) をドナー細胞として、正常ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) をレシピエント細胞として用い、低酸素環境下のモデルとして酸素濃度 1% に維持したインキュベーター内で培養を行った。また、通常酸素環境 (20%) または低酸素環境 (1%) で K562 細胞を 24 時間培養後、培養上清から単離したエクソソーム分画をマトリゲル上で培養した HUVEC に添加して、血管新生に対する K562 細胞由来 exosomal miRNA の影響を解析した (tube formation assay)。

【結果】 低酸素応答の指標である HIF-1 α と miR-210 の発現をウエスタンブロットングおよび qRT-PCR によって測定した結果、HUVEC では低酸素環境下で培養することにより HIF-1 α の発現上昇がみられた。また、K562 細胞、HUVEC とともに低酸素環境に応答して miR-210 が高発現した。tube formation assay では、低酸素環境下で培養した K562 細胞由来のエクソソーム分画を添加すると、HUVEC による tube 形成能が促進された。

【考察】 K562 細胞、HUVECs とともに低酸素環境に応答性を持つことが確認された。また、K562 細胞が低酸素環境に応答して放出するエクソソーム内に、血管新生を促進する因子の存在が示唆された。低酸素環境下で放出される miRNA のプロファイリングを行い、がん細胞によって引き起こされる血管新生に関与する exosomal miRNA を同定し、血管新生と環境因子で変化しうる分泌型 miRNA というあたらしい細胞間相互作用と微小環境の関係を解明する。

8. 当科で経験した家族性地中海熱 (FM f) 例の遺伝子解析結果と臨床像

(小児科学講座) 赤松 信子、佐藤 智、西亦 繁雄
柏木 保代、河島 尚志、武隈 孝治
星加 明德
(京都大学附属病院遺伝子診断部) 沼部 博直

近年、自己炎症性疾患は遺伝子診断が可能となった。本邦でも稀な疾患ではなく、臨床像も報告されてきている。当科においても、遺伝子診断にて確定した 4 家系、ならびに疑い 3 家系 (診断基準を満たす) を経験したので、その臨床像をまとめて報告する。

9. 皮膚 T 細胞リンパ腫に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 MS-275 およびレチノイン酸 Am80 による併用療法の抗腫瘍効果の検討

(皮膚科学講座) 加藤 雪彦、江草 智津、前田 龍郎
坪井 良治

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤は、本邦でも、皮膚 T 細胞リンパ腫の治療に使われるようになった。我々は、悪性黒色腫、前立腺癌などにおいて、レチノイン酸受容体 β (RAR β) はエピジェネティクス機構によって発現が抑制されているが、HDAC 阻害剤はそれを再発現させ抗腫瘍効果を示すことを報告してきた。今回、ヒト皮膚 T 細胞リンパ腫においてヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 MS-275 とレチノイン酸 Am80 の併用による抗腫瘍効果の検討を行った。ヒト T 細胞リンパ腫細胞株 SeAx に対する薬剤の効果を MTT アッセイで検討したところ、HDAC 阻害剤の濃度依存性に増殖抑制効果を示し、レチノイン酸との併用により相加効果を示した。その抑制効果を FACS を用いて検討したところ、細胞周期停止ではなくアポトーシス誘導によるものであった。また、RAR β 2 はプロモーター領域のヒストン脱アセチル化と DNA メチル化により発現が抑制されているが、HDAC 阻害剤とレチノイン酸の投与により再発現した。NOD SCID マウスに SeAx を皮下注射した in vivo モデルにおいても、併用療法は有意な抗腫瘍効果を示した。エピジェネティクス機構により抑制されていたレチノイン酸受容体が再発現し、HDAC 阻害剤とレチノイン酸の相加的な抗腫瘍効果が発揮されたと考えられた。