

P2-23.**CD4陽性T細胞から産生されるIL-12ファミリーサイトカイン構成因子EBI3の炎症性腸疾患発症への関与**

(医学総合研究所免疫制御研究部門)

○溝口 出、善本 隆之

(免疫学)

水口純一郎

(分子病理学)

黒田 雅彦、藤田 浩司

(動物実験センター)

須藤カツ子

IL-12ファミリーサイトカインはヘテロダイマーを形成して機能するサイトカインであり、EBI3 (Epstein-Barr virus-induced gene 3) はIL-12ファミリーサイトカインであるIL-27およびIL-35を形成する分子の一つである。IL-27は樹状細胞およびマクロファージから、IL-35はCD4陽性CD25陽性の制御性T細胞からそれぞれ産生されることが知られている。

今回、我々はCD4陽性CD25陰性ナイーブT細胞からEBI3 mRNAが発現することを見出した。そこでこのCD4陽性CD25陰性ナイーブT細胞から発現されるEBI3の機能を明らかにする目的でT細胞依存性腸炎発症モデルマウスを用いて実験を行った。まず、C57BL/6野生型マウスとEBI3欠損マウスの脾臓からCD4陽性CD25陰性CD62陽性ナイーブT細胞を単離し、RAG2欠損マウスにそれぞれ分離したT細胞を移植したところ、野生型マウスの脾臓から単離したT細胞を移植したマウスでは下痢などの明らかな腸炎様の症状を示し、著しい体重減少が見られた。ところが、EBI3欠損マウスの脾臓から単離したT細胞を移植したマウスでは腸炎様の症状は認められず、体重減少も見られなかった。さらに、大腸粘膜固有層からリンパ球を分離し、胞粘膜固有層に浸潤したCD4陽性T細胞から産生されるサイトカインをフローサイトメトリーおよびELISA法で確認したところ、野生型マウスの脾臓から単離したT細胞を移植したマウスではEBI3欠損マウスの脾臓から単離したT細胞を移植したマウスに比べ、IFN- γ 産生が増加しており、IL-17産生は減少傾向を示していた。以上の実験結果から

CD4陽性CD25陰性ナイーブT細胞から産生されるEBI3がT細胞依存性腸炎の制御に関わっていることが示唆された。その詳細なメカニズムは現在検討中である。

P2-24.**ANCA関連血管炎におけるヘモグロビン・スカベンジャー受容体の検討**

(茨城・腎臓内科)

○長井 美穂、平山 浩一、樋口 貴士

今泉 雅博、丸山 浩史、宮本 和宜

藤田 省吾、小川裕二郎、下畑 誉

小林 正貴

【目的・背景】 CD163はヘモグロビン・ハプトグロビン複合体に対する高親和性スカベンジャー受容体で、ヘモグロビンの血液からの除去に関与する一方、IL-10産生を誘導するシグナルを伝達して抗炎症作用を発揮し、組織修復に関わる2型マクロファージの表面レセプターの一つとされている。血清可溶性CD163濃度は敗血症などの炎症性疾患において、その疾患活動性・予後を反映するとされている。今回、MPO-ANCA関連血管炎における疾患活動性および合併症のバイオマーカーとして、血中・尿中CD163濃度の有用性を検討した。

【対象および方法】 MPO-ANCA関連血管炎37症例の初回治療開始前(活動期)、治療後寛解時(非活動期)および寛解後に感染症を併発した際(感染期)、および非血管炎コントロール20症例より血清および随時尿を採取し、ELISA法にて血清中・尿中CD163濃度を測定し、各群間ならびに臨床指標との関連を検討した。

【結果】 血清CD163濃度は感染期(881.1 ± 231.6 ng/mL)において、活動期(631.1 ± 234.2 ng/mL、 $P=0.003$)、非活動期(546.0 ± 258.0 ng/mL、 $P<0.001$)と比較して、有意な高値を認めた。一方、活動期において、血清CD163濃度は肺病変非合併例(811.4 ± 251.1 ng/mL)に比較し合併例(578.0 ± 207.5 ng/mL、 $P=0.0471$)で有意に低値を示し、特に肺出血合併例(382.8 ± 212.3 ng/mL、 $P=0.010$)で低値を認めた。血清CD163濃度と、白血球数・CRP値・BVAS・MPO-ANCA値・血清クレアチニン値との間には、全症例ならびに病期毎においても、有意な

相関関係は認められなかった。

尿中 CD163 濃度に関しては、非活動期では (2.20 ± 2.56 ng/mgCr)、活動期 (0.55 ± 0.86 ng/mgCr、 $P=0.022$)、対照群 (0.02 ± 0.01 ng/mgCr、 $P=0.003$) と比較して、有意な高値を認めた。特に RPGN を呈した症例では、非活動期 3.26 ± 2.53 ng/mgCr、活動期 0.67 ± 1.00 ng/mgCr と非 RPGN 症例の非活動期 0.07 ± 0.05 ng/mgCr、活動期 0.28 ± 0.36 ng/mgCr と比較して、いずれも高値を認めた。

【結論】 血清 CD163 濃度は血管炎活動期には上昇せずに感染症合併時に上昇することより、感染症合併マーカーとして有用である可能性が示唆された。特に、肺胞出血合併時に下降することから、肺胞出血と肺感染症合併との鑑別において、より有用となる可能性が示唆された。一方、尿中 CD163 濃度は RPGN を呈した症例の非活動期に著明な高値を認めることより、血管炎による腎修復の指標となりうる可能性が示唆された。

P2-25.

免疫調整薬 FTY720 による実験的自己免疫性視神経炎の抑制

(大学院3年眼科学)

○安 暁明

(眼科学)

毛塚 剛司、臼井 嘉彦、松永 芳径
松田 隆作、山川 直之、後藤 浩

ショートタイトル

FTY720 による実験的視神経炎の抑制

Suppression of experimental autoimmune optic neuritis by the novel agent FTY720

【目的】 FTY720 (Fingolimod[®]) は、新しく多発性硬化症の治療薬として認可された免疫調整薬で、その奏功機序は自己反応性リンパ球の浸潤の抑制とされる。今回我々は、FTY720 を実験的自己免疫性視神経炎 (experimental autoimmune optic neuritis : EAON) に投与し、その効果について検討した。

【方法】 EAON は MOG35-55 ペプチドを C57BL/6 マウスに強化免疫して発症させた。FTY720 はヒト投与量の 0.3 mg/kg を用い、強化免疫の翌日よりゾンデを用いて連日、経口投与した。蒸留水のみを投

与を行ったマウスを陽性対照群とした。免疫後 7、14、21、28、35 日目に OptomotryTM (Cerebralmechanics 社) を用いて視力測定を行った。免疫後 35 日目に MOG に対する遅延型過敏反応 (DH) を耳介厚で測定した。また、免疫後 35 日目にマウスを屠殺し、眼球から視交叉にかけて一塊として組織を摘出し、病理組織学的に評価した。

【結果】 陽性対照群では免疫後 14 日前後で視力の低下が確認され、21 日目で最も低下していた。FTY720 投与群では免疫 14 日以降も視力低下はわずかで、21 日後の視力低下も軽度であった。免疫 35 日後の FTY720 投与群における DH は低下傾向にあったが、陽性対照群と間に有意差はなかった。病理組織学的には陽性対照群で視神経に著しい炎症細胞の浸潤がみられたのに対し、FTY720 投与群では炎症細胞の浸潤は軽度であった。

【結論】 新しい免疫調整薬 FTY720 は、実験的自己免疫性視神経炎の発症を抑制し、ヒト視神経炎治療の選択薬となり得ると考えられた。

P2-26.

血液培養結果予測の指標としてのプロカルシトニン (PCR) や CRP の臨床的有用性に関する研究

(救急医学)

○新井 隆男、太田 祥一、行岡 哲男

【背景】 プロカルシトニン (procalcitonin, PCT) は細菌感染に対する比較的新しいマーカーとして、その診断的有用性は研究ごとに多様に報告されてきた。我々は血液培養陽性敗血症患者で反応性 C-蛋白 (C-reactive protein, CRP) と比較して PCT の診断的有用性を評価した。

【方法】 1,270 個の検体を対象に PCT の五区間 (0.05 ng/mL 未満; $0.05-0.49$ ng/mL; $0.5-1.99$ ng/mL; $2-9.99$ ng/mL; 10 ng/mL 以上) で各々 PCT と CRP を測定して比較した。506 検体では血液培養結果により追加分析を施行した。PCT は酵素関連蛍光検査法 (bioMerieux Co., Lyon, France) で測定し、CRP は (BeckmanCoulter Co., USA) で測定した。ROC 曲線を使って PCT と CRP の診断的有用性を比較した。

【結果】 PCT の各区間で CRP 濃度は 15.4 mg/L、 42.1 mg/L、 101.2 mg/L、 125.0 mg/L、 167.1 mg/L と