

機能に及ぼす影響については不明な点が多い。今回マレイル化 BSA 処理によるマクロファージの機能に及ぼす影響について検討を加え、マレイル化 BSA によりマクロファージからの IL-10 産生が誘導され、その産生に MAP kinase 経路の JNK、ERK の活性化が深く関与することを明らかとした。PS-リボソーム及び BSA やキトサンのマレイル化体など負電荷を有するリガンドで PEC を処理することにより細胞表面の異なるスカベンジャーレセプターを介してマクロファージと相互作用し、異なる細胞内情報伝達経路を経由して TGF- β や IL-10 などの異なる炎症性サイトカイン産生が誘導されることは、マクロファージのスカベンジャーレセプターの機能を明らかにする上で興味深い。

3. ホスホリパーゼ C δ 1 は正常な白血球数の維持に重要である

(東京薬大・生命・ゲノム情報学)

金丸 佳織、中村 由和、藤森 亮
児島 亮太、深見希代子

皮膚に傷を負った際、生体内で全身性の白血球増加が起きることは一般的によく知られている。しかし、皮膚の損傷により全身で白血球の増加がおきる詳細な機構については未だ不明な点も多い。そこで本研究では皮膚の損傷部位において発現変化を示す遺伝子に着目し、白血球増加の機構を明らかにすることを目的とした。私達は、イノシトールリン脂質代謝系において重要な役割を示す酵素であるホスホリパーゼ C (PLC) のアイソザイムの一つである PLC δ 1 が皮膚損傷時に皮膚で一過性の発現低下を示すことを見出した。そこで、PLC δ 1 を遺伝的に欠損させたマウス (PLC δ 1KO マウス) の皮膚は無創傷時でも、損傷状態の皮膚に類似した皮膚環境を示しているのではないかと考え、皮膚損傷時に発現上昇を示すことが知られているサイトカイン群の発現を PLC δ 1KO マウスの無創傷皮膚において検討した。その結果、PLC δ 1KO マウスの無創傷皮膚は野生型マウスの損傷状態の皮膚と類似したサイトカイン発現様式を示すことが明らかになった。また PLC δ 1KO マウスの末梢血では皮膚損傷時と同様に白血球の増加が観察された。皮膚組織は表皮細胞、真皮細胞、常在性の免疫細胞など様々な細胞により構成されている。PLC δ 1 は皮膚を構成する細胞の中でも特に表皮細胞に多く発現が見られる。そこで、表皮における PLC δ 1 の欠損が白血球増加を引き起こしているのかを調べるために表皮特異的に PLC δ 1 を欠損させたマウスを作製し、解析を行った。その結果、表皮特異的に PLC δ 1 を欠損させた場合にも、全身性の白血球増加が引き起こされることが判明した。以上の結果から、表皮における PLC δ 1 の欠損は、損傷状態の皮膚に類似した皮膚環境を

創生し、皮膚損傷時と同様な全身性白血球増加を引き起こすことが明らかになった。

4. 重症筋無力症患者末梢リンパ球における共刺激分子発現に免疫抑制薬物療法が及ぼす影響

(東京薬大・薬・臨床薬理学)

高木 美和、田中 祥子、森崎 裕哉
松本 萌、田中千菜美、平野 俊彦
(神経内科) 増田 眞之、井戸 信博、大塚 敬男
西田 昌史、伊藤 操、内海 裕也
(薬剤部) 明石 貴雄

【背景】重症筋無力症 (MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜に存在するアセチルコリン受容体 (AChR) に対する自己抗体により、シナプス伝達が障害される自己免疫疾患である。MG の発症には、自己の AChR タンパクを抗原として認識する自己反応性 T 細胞の活性化が関与していると考えられている。T 細胞-B 細胞間のシグナル伝達は主に T 細胞受容体を介して行われるが、CD40L-CD40、B7h-inducible costimulator (ICOS)、B cell activating factor belonging to the tumor necrosis family (BAFF)-BAFF receptor (BAFF-R) などの共刺激分子群は、双方への補助シグナルを伝達する。MG では胸腺摘出術が行われるが、さらに免疫抑制薬物療法として、主に副腎皮質ステロイドであるプレドニゾン (PSL) が用いられる。また、PSL に対して抵抗性を示す患者や副作用により治療を継続できない患者に対しては、タクロリムス (FK506) やシクロスポリン (CsA) などのカルシニューリン阻害剤 (CaNI) が用いられる。そこで本研究では、MG 患者末梢血単核細胞 (PBMC) 中のリンパ球における共刺激分子の発現に免疫抑制薬物療法が及ぼす影響について検討した。

【対象および方法】東京医科大学病院神経内科を受診した MG 患者 39 名および健常者 11 名を対象とした。末梢 CD4⁺T 細胞中の CD40L および ICOS 発現細胞率、あるいは CD19⁺B 細胞中の CD40 あるいは BAFF-R 発現細胞率をフローサイトメトリー法によって測定した。

【結果】MG 患者 CD4⁺T 細胞中の CD40L および ICOS 発現細胞率、あるいは CD19⁺B 細胞中の BAFF-R 発現細胞率は、MG 患者群および健常者群間で有意差は認められなかった。PMA およびイオノマイシン刺激後、CD19⁺B 細胞中の CD40 発現細胞率は MG 患者群で有意に高かった ($p=0.005$)。胸腺摘出を行った MG 患者群では CD4⁺T 細胞中の ICOS 発現細胞率、および CD19⁺B 細胞中の BAFF-R 発現細胞率が胸腺摘出を行っていない MG 患者群と比較して有意に低値を示した。次に治療内容によって患者を群分けし、同様に共刺激分子の発現を比較した結果、PSL と CaNI を併用して治

療を行っている患者群 ($n=8$) では治療に免疫抑制薬を使用していない患者群 ($n=16$) と比較して、PMA およびイオノマイシン刺激により誘導される CD4⁺T 細胞中の CD40L および ICOS 発現細胞の割合が有意に低値を示した (各々 $p=0.010$ および $p=0.008$)。

【総括】 MG 患者において胸腺摘出術が ICOS および BAFF を介する T 細胞および B 細胞の活性化を抑制することが示唆された。また、PSL と CaNI の併用による免疫抑制薬物療法は CD40L や ICOS を介する T-B 細胞の相互作用を抑制する可能性を提示した。

5. アトピー性皮膚炎患者皮膚の真菌叢の網羅的解析

(皮膚科学) 張 恩実、宮本真由美、田嶋 磨美
坪井 良治

(明治薬大・微生物学)

杉田 隆

(明治薬大・免疫生物学)

西川 朱實

【はじめに】 アトピー性皮膚炎 (AD) 患者はセラミドバリアー機能が低下していることことから、皮膚常在微生物抗原の侵入を容易にする。AD 患者血清中には *Malassezia* 特異 IgE 抗体が産生されることから、*Malassezia* は AD の増悪因子の一つと考えられている。我々はこれまでに、非培養検出法を開発し、各種 *Malassezia* 関連皮膚疾患の *Malassezia* 叢を明らかにしてきた。AD 患者皮膚はドライスキンでありかつ pH が中性であることから、健常人に比べて特異な微生物叢を形成すると考えられる。本研究では、rRNA クローンライブラリー法を用いて、AD 患者皮膚の真菌叢を網羅的に解析した。

【材料および方法】 東京医大・皮膚科外来受診のアトピー性皮膚炎患者 9 例 (軽症・中等症・重症各 3 例) および健常人 (HS) 10 例を対象とした。テープストリッピングにより鱗屑を採取し、ここから直接 DNA を抽出した。rRNA 遺伝子の D1/D2 LSU 領域を PCR で増幅後、これをクローン化しシーケンスを行った。

【結果および考察】 約 3,500 クローンを解析した。両群とも *Malassezia* が主要構成菌種であったが、その比率は AD 群が 68% であるのに対し、HS 群は 79% であった。両群から 40 菌種が検出されたが、個体あたりの検出数は AD 群が有意に高かった。特に、AD 群からは、*Candida albicans*、*Pichia anomala* や *Trichosporon asahii* 等の日和見感染菌が HS 群よりも有意に検出された。以上の結果から AD 患者皮膚の真菌叢は多様化しており、特徴的な菌叢を形成していることが示唆された。

6. ビンカアルカロイド系抗腫瘍薬と経口アゾール系抗真菌薬併用による神経毒性発症頻度の後方視的解析

(薬剤部) 大里 洋一、可見里奈子、齊藤裕美子
宮松 洋信

(臨床腫瘍科) 横山 智央

(内科学第一) 大屋敷一馬

【目的】 ビンカアルカロイド系抗がん薬 (vinca alkaloids: VA) は造血器腫瘍の治療において key drug の 1 つであるが、チューブリン合成阻害に伴う神経系への影響により神経毒性が臨床的に問題となることが多い。一方、造血器腫瘍に対する化学療法は免疫担当細胞にも影響するため、他の癌腫に比べて抗真菌薬の予防投与が感染症発症頻度の減少に有効であると報告されている。しかしながら、経口アゾール系抗真菌薬は cytochrome P-450 3A (CYP3A) 系の阻害作用により VA の代謝・排泄を遅延させ、これらの有害事象を増強させる可能性がある。今回我々は、当院血液内科にて VA の投与を行った造血器腫瘍の患者を対象に、経口アゾール系抗真菌薬併用による麻痺性イレウス、便秘、末梢神経障害の発症について後方視的な解析を行ったので報告する。

【方法】 当院血液内科外来または入院中に VA を含む化学療法を受けた患者 98 名 (360 エピソード) における、経口アゾール系抗真菌薬予防投与による麻痺性イレウス、便秘、末梢神経障害の発症について、診療録および臨床検査値、薬剤指導記録を基に後方視的な調査を行った。尚、有害事象の Grade 評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAEv4.0) を用いて行った。

【結果】 全症例において、grade 3 以上の麻痺性イレウスが認められた症例 (14 エピソード) 全てに vincristine (VCR) と経口アゾール系抗真菌薬の併用が認められ、特に grade 3 以上の麻痺性イレウスは itraconazole oral solution (ITCZos) 継続投与群で非投与群に比べ発症頻度が有意に増加した ($P=0.011$)。その他の神経毒性としては、grade 3 以上の便秘の発症は VCR 投与群において ITCZ (os または capsule: cap) 継続投与群が非投与群よりも有意に増加し ($P=0.031$)、grade 3 以上の末梢神経障害の発症も ITCZos 継続投与群が非投与群よりも有意に増加することが認められた ($P=0.041$)。また、経口アゾール系抗真菌薬を一時的 (VA 投与前日から投与翌日までの計 3 日間) に休薬した群と継続投与した群との比較では、麻痺性イレウス、便秘、末梢神経障害の発症頻度に差は認められなかった。

【考察】 経口アゾール系抗真菌薬は CYP3A4 を強度に阻害し、VCR の代謝・排泄を遅延させたことで有害事象が増加した可能性が高いと考えられる。このため、抗真菌薬の予防投与は症例を選択し、かつ易感染状態の場合に限定する必要がある。また、各投与方法に合わせた細部にわたる薬