1. バイエル板上皮特異的ケモカインの検索

（消化器内科学）

飯村光年

炎症性腸疾患は腸管の粘膜性免疫のバランスが破綻した状態であり、粘膜免疫細胞の解明は病態の解明に直接結びつくものであると考えられる。消化管の粘膜面はテニスコート1面分に相当する表面積を有し、その表面は一層の上皮で覆われ、常在菌や食餌であろう抗原に絶えず暴露されている。無害な抗原に対しては免疫応答を示さないが、病原性の抗原に対してはこれを感知し、この一連の反応が正常に行われるためには、バイエル板などの粘膜関連リンパ組織（MALT）が重要な役割を担っていることが知られている。バイエル板上皮（FAE）はリンパ組織を維持するために恒常的に種々のケモカインを産生しており、通常の腸管上皮とは異なる性質を持つ粘膜免疫に重要な役割を持っていると考えられているが、未だその全容は不明である。

今回われわれは、マウスの小腸経毛上皮（IEC）およびFAEを顕微鏡下に粘膜から剥離し、mRNAを抽出して恒常的に産生されているケモカインの比較検討を行った。その結果、12種類のケモカインがIECまたはFAEのいずれかで発現している。このうちCCL9、CCL20、CXCL16はFAEに特異的発現していた。CXCL16はこれまでFAEでの発現の報告がなく、さらに詳細に検討した。in situ hybridization、免疫染色ではいずれもFAE特異的に発現していることが確認され、実時間PCRではIECに比べて約8倍の発現を認めた。バイエル板のCD44+CD62L−活性化T細胞はCXCL16の受容体であるCXCR6を発現しており、CXCL16依存的な遊走活性を示した。これらの結果からCXCL16はバイエル板のリンパ組織維持に重要な役割を演じていると考えられた。

2. コネシン34 チャネルの分子的調節機構―細胞内ループの役割―

（循環器内科学）

関 明子

致死性不整脈は、虚血性心疾患における急性期死亡の主な原因のひとつである。その発症機序として心筋の虚血部位に存在するギャップジャンクション（GJ）チャネルの閉鎖による伝導延遲が関与するリエントリ性の不整脈と考えられている。GJチャネルの単位蛋白であるコネシン（Cx）43（分子量43kDa）は、4つの膜貫通領域と、それらをつなぐ細胞内ループ（L）、細胞間ループ（E）、アミノ末端（NT）、カルボキシル末端（CT）から成り立つ。細胞内pHが低下すると、Cx43 チャネルは閉じるが、Cx43分子のCTを除去するとチャネルは閉じなくなる。In vitroのペプチド結合実験では、Cx43の細胞内ループの後半部分（L2領域）が、CTと結合することが報告されている。この結果が生きた細胞内でも起こるかどうか、細胞電気生理学的方法を用いて検討した。

Cx43を発現した細胞内に合成L2ペプチドを導入し、パッチクランプ法による解析を行うと、チャネルのre- sidual state（openとcloseの中间の状態、CT-L2結合を示す）への移行は有意に減少していた（61.2±1.2%→35.4±5.4%，p=0.001）。これは、L2ペプチドが細胞間のCx43チャネルのCTと結合した結果、チャネル分子内のL2部位とCTとの結合を競合的に阻害したためと思われる。これにより、CTとL2領域はin vivoでも結合することがわかった。この結果は、ペプチド投与によるGJの機能の修復が可能であることを示すものであり、GJを標的とする新しい不整脈治療の発見に貢献するものと期待される。

（佐竹高子研究奨励賞受賞者研究発表）

1. 難治性自己免疫性胆管炎の発症機序の解明

（消化器内科学）

野田郁子・白鳥敬子

原発性胆汁性肝硬変（PBC）は胆汁に炎症を来す自己免疫疾患であるが、病因は未だ不明である。PBCではシェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、間質性肺炎などの自己免疫疾患の合併が多くみられる。

我々はPBC患者の肝組織、胆管壁部にグラム陽性菌の菌体成分であるlipoteichoic acid (LTA)が検出されることを報告してきた。また抗原性大腸炎菌の慢性炎症を来すTCRαβマウスにAIM（apoptosis inhibitor expressed by macrophages） knockout（AIM−/−）マウスを掛け合わせたTCRαβ−/−×AIM−/−マウスの肝臓で、PBC様の胆管障害を来すことを報告してきた。今回、このTCRαβ−/−×AIM−/−マウスを用いて胆管障害と細菌の菌体成分の関係、胞内多核細胞障害の関係を検討した。

TCRαβ−/−×AIM−/−マウスの肝の胆管炎症にLTAの集積を認めた。また、腫瘍細胞、胆管周囲、消化管上皮に細胞浸潤がみられ、同部位にLTAの集積が認められた。TCRαβ−/−×AIM−/−マウスの多核細胞の炎症所にLTAの集積が認められたことは、自己免疫性胆管炎を合併する全身性の上皮障害の発症機序を考えると上で細菌の関与を強く示唆するものである。

2. スリット膜構成蛋白の変異によるネフローゼ症候群の病態解析と治療戦略

（第四内科学）

内田啓子

糸球体上皮細胞の足突起間のスリット膜（silt diaphragm: SD）は糸球体系管壁の蛋白漏出を防ぐパリアー機能のひとつであり、ネフローゼ症候群の原因として重要であろうことは以前より多くの議論がなされてきた。1998年には先天性ネフローゼ症候群の家系解析からその責任遺伝子ネフリンが、2000年には家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の責任遺伝子としてポリオモーグイドが同定され、いずれもSD構成蛋白のひとつであった。これら