

〔山川寿子研究奨励賞受賞者研究発表〕

1. パ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免疫のバランスが破綻した状態であり、粘膜免疫システム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面分にも相当する表面積を有し、その表面は一層の上皮で覆われ、常在菌や食餌由来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する。この一連の反応が正常に行われるためには、パ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。パイエル板上皮 (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ち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、未だにその全容は不明である。

今回われわれは、マウスの小腸絨毛上皮 (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、13種類のケモカインがIECまたはFAEのいずれかに発現していた。このうちCCL9, CCL20, CXCL16はFAEに特異的に発現していた。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、real time PCRではIECに比して約8倍の発現を認めた。パイエル板のCD44^{hi}CD62L^{lo}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はパ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. コネキシン43チャンネルの分子学的調節機構—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り、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) チャンネルの閉口による伝導遅延が関与するリエントリー性の不整脈が考えられている。GJチャンネルの単位蛋白であるコネキシン (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)、細胞外ループ (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チャンネルは閉じるが、Cx43分子のCTを除去するとチャン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。この結合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、チャンネルのresidual state (openとcloseの中間の状態、CT-L2結合を示す)への移行は有意に減少していた ($61.2 \pm 1.2\% \rightarrow 35.4 \pm 5.4\%$, $p=0.001$)。これは、L2ペプチドが細胞間のCx43チャンネルのCTと結合した結果、チャンネル分子内のL2部分と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の機能の修飾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達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)

春田郁子・白鳥敬子

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は胆管に炎症を来す自己免疫性疾患であるが、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、間質性腎炎などの自己免疫性疾患の合併が多くみられる。

我々はPBC患者の肝組織、胆管炎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。また潰瘍性大腸炎様の慢性炎症を来すTCR α knockout (TCR $\alpha^{-/-}$)マウスにAIM (apoptosis inhibitor expressed by macrophages) knockout (AIM $^{-/-}$)マウスを掛け合わせたTCR $\alpha^{-/-}$ × 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TCR $\alpha^{-/-}$ × AIM $^{-/-}$ マウスを用いて胆管障害と細菌の菌体成分の関係、腹腔内多臓器障害の関係を検討した。

TCR $\alpha^{-/-}$ × AIM $^{-/-}$ マウスの肝の胆管炎部にLTAの集積を認めた。また、腎尿細管、膵管周囲、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。TCR $\alpha^{-/-}$ × AIM $^{-/-}$ マウスの多臓器の炎症部にLTAの集積が認められたことは、自己免疫性胆管炎と合併する全身性の上皮障害の発症機序を考える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明と治療戦略

(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 (slit diaphragm: SD) は糸球体係蹄壁の蛋白漏出を防ぐバリアー機構のひとつであり、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ドシンが同定され、いずれもSD構成蛋白のひとつであった。これら