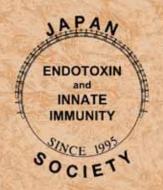
# 第21回 日本エンドトキシン・自然免疫研究会

The 21st Meeting of Japan Endotoxin and Innate Immunity Society

プログラム・抄録集



会 期

2015年12月4日(金)・5日(土)

会 場

がん研有明病院 吉田富三記念講堂

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

当番世話人

比企 直樹

がん研有明病院 消化器センター 胃外科部長

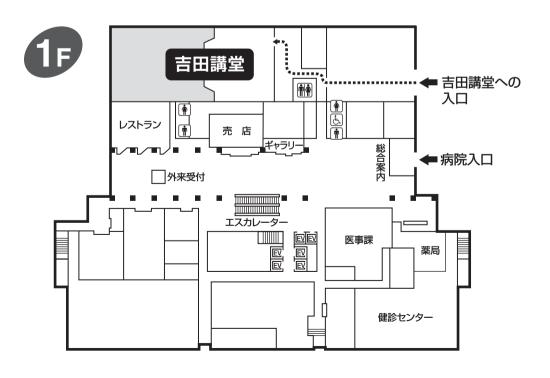
開催事務局

がん研有明病院 消化器センター 〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31 TEL:03-3520-0111 FAX:03-3520-0141

### 会場案内図



- ●りんかい線でお越しの場合…国際展示場駅から徒歩4分
- ●ゆりかもめでお越しの場合…有明駅から徒歩2分



## 研究会日程

### 12月4日(金) 会場:がん研有明病院 吉田富三記念講堂

15:00~16:00 理事会

16:10~17:10 代議員会(総会)

17:20~18:20 イブニングセミナー 座長:高村(赤司)祥子(愛知医科大学)

演者: 三宅 健介(東京大学 医科学研究所 感染遺伝学分野)

協賛:東レ・メディカル株式会社

18:30~20:00 会員懇親会

### 12月5日(土) 会場:がん研有明病院 吉田富三記念講堂

9:30~9:35	開会の辞	比企 直樹	
9:40~10:52	一般演題 1 (優秀賞選	考セッション)	座長:長岡 功(順天堂大学)
10:57~11:49	一般演題2		座長:深瀬 浩一(大阪大学)
12:00~13:00	ランチョンセミナー 演者: 小野 聡(東京医科	科大学八王子医療セン	座長: 谷 徹(滋賀医科大学) ソター 集中治療部 教授) 協賛:ミヤリサン製薬株式会社
13:20~13:30	表彰式(優秀賞)		
13:35~14:27	一般演題3	座長:川原 一	芳 (関東学院大学)
14:32~15:23	一般演題4	座長:畑尾 史)	ぎ (東京都立多摩総合医療センター)
15:25~15:30	閉会の辞次期	当番世話人	

# イブニングセミナー

## [ 核酸代謝と核酸認識 ]

三宅 健介

東京大学 医科学研究所 感染遺伝学分野

12月4日(金) 17:20~18:20

座長:髙村(赤司) 祥子(愛知医科大学医学部 感染免疫学講座 教授)

協賛:東レ・メディカル株式会社

### 核酸代謝と核酸認識

#### 三宅 健介

東京大学 医科学研究所 感染遺伝学分野

自然免疫システムにおいては、病原体センサーが病原体の侵入を察知する。核酸は病 原体センサーが認識するリガンドの中でも中心的な役割を果たしている。細胞内のエン ドソーム・リソソームには TLR3、TLR7・TLR8、TLR9が発現しており、2重鎖 RNA、1重鎖 RNA、1重鎖 DNA にそれぞれ応答する。一方細胞質内にも DNA、 RNA センサーが発現している。それぞれ STING、IPS-1 シグナル伝達経路を活性化す る。これらのセンサーは炎症性サイトカイン、I型インターフェロン(IFN)産生を通し て、感染防御応答を誘導する。核酸センサーの自己と病原体の識別は必ずしも厳密では なく、そのため核酸センサーは自己由来の核酸にも応答する危険性を抱えている。核酸 センサーの自己核酸に対する応答は自己免疫疾患をはじめとする非感染性炎症疾患を誘 導することが明らかとなってきた。核酸は、健常時においても常に分解代謝されている。 この分解、代謝に支障をきたすと、核酸蓄積を招き、核酸センサーを活性化してしまう。 実際に核酸分解酵素の機能欠損変異により、炎症病態を誘導する事が報告されている。 Aicardi-Goutières 症候群はその代表的な疾患である。核酸認識 TLR の構造が明らか になりつつあり、その核酸認識機構についても明らかになりつつある。核酸分解、核酸 代謝の異常が、核酸特異的 TLR の核酸認識・応答に如何に影響するのか、またどの核 酸代謝経路がどの核酸センサーと関係しているのか、明らかになりつつある。これらの 点についての、我々の最近の知見を紹介したい。

(優秀賞選考セッション)

12月5日(土) 9:40~10:52

座長:長岡 功(順天堂大学医学部 生化学·生体防御学 教授)

### Lactobacillus 属細菌の細胞表層におけるリポテイコ酸の局在

○白石 宗、横田 伸一 札幌医科大学 医学部 微生物学講座

【背景と目的】リポテイコ酸 (LTA) は、グラム陽性細菌の細胞表層の構成分子の一つであり、細菌と宿主との相互作用 (定着や免疫誘導など) において重要な分子とされている。我々は、腸内乳酸菌  $Lactobacillus\ gasseri\ JCM\ 1131^{\rm T}$  において、対数期では LTA が細胞壁に埋没し、細胞外には露出していないことを示している。一方で  $Lactobacillus\ rhamnosus\ ATCC\ 7469^{\rm T}$ ,  $Lactobacillus\ fermentum\ ATCC\ 9338$  では LTA が細胞外に露出しているとの報告がある。本研究は、免疫電子顕微鏡法に使用する抗 LTA 抗体の結合特異性を詳細に評価し、両菌株の LTA の局在を検討して  $Lactobacillus\$ 属細菌の LTA の局在を明らかにすることを目的とする。さらに、 $L.\ gasseri\ JCM\ 1131^{\rm T}$  の各生育段階における LTA の局在を検討し、「細胞表面に露出していない LTA が宿主との相互作用に寄与するのか?」について言及したい。

【方法】各生育段階の菌体、その超薄切片、溶菌酵素ムタノリシン処理菌体、および膜小胞について、LTAの局在を抗LTAモノクローナル抗体 Clone 55 (Hycult Biotech)と金コロイド標識二次抗体を用いて透過電子顕微鏡で観察した。Clone 55 の結合特異性は、酢酸により部分加水分解したLTA分子への結合およびLTA以外の細胞表層分子への交差反応によって評価した。細胞外の膜小胞は、対数期まで培養した上清をフィルターに通した後、超遠心分離によって取得した。

【結果と考察】 L. rhamnosus ATCC 7469<sup>T</sup>, L. fermentum ATCC 9338の対数期の菌体において、LTA の細胞外への露出は認められず、L. gasseri JCM 1131<sup>T</sup> と同様にLTA は細胞壁に埋没していると考えられた。過去の報告と本研究の結果の矛盾は、使用した抗体の違いによる可能性がある。一方で、定常期から死滅期において自己溶解した菌体の細胞膜、ムタノリシン処理菌体、および対数期における膜小胞の表面において抗LTA 抗体の結合が認められた。以上の結果から、対数期におけるLTA を介した宿主との相互作用は菌体ではなく、膜小胞を介して行われる可能性が示唆された。これは、細菌と宿主との相互作用メカニズム解明において重要な知見と考える。

非会員共同研究者:横田 篤、吹谷 智、伊藤 利章、佐藤 耶舞羽(北大)

12月5日(土) 10:57~11:49

座長:深瀬 浩一(大阪大学大学院理学研究科 教授)

### Low Endotoxin Recovery (LER) におけるリポ多糖の 形態学的変化

○土谷 正和

Charles River, Microbial Solutions

欧米の医薬品分野で Low Endotoxin Recovery (LER) が問題となっている。LER とは、 試料に添加したエンドトキシンの活性が、試料の測定系への影響がないにもかかわらず回収 されない現象である。この現象の機構を解明するため、高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)及 び動的光散乱式粒子径分布測定装置(DLS)を用いて、キレート剤と界面活性剤による LER 環境下における LPS の形態学的挙動を観察した。水中における E. coli O55: B5由来の LPS 凝集体は、DLS で数十 nm と数百 nm に大きいピークを示し、HS-AFM における小 粒子と大粒子の観察結果と整合性があると考えられた。一方、LER 環境下における LPS 粒 子は、HS-AFMで小粒子しか観察されなかったのに対し、DLSでは依然として数百 nmの 粒子が観測された。この原因として、LPS 凝集体の表面の性質が界面活性剤により変化し、 HS-AFM 観察に用いるチップ上に付着しにくくなっている可能性が考えられる。また LER 環境下では、LPS 小粒子が徐々に消滅する様子が観察されたこと(HS-AFM)、LPS 凝集体 のピークが不安定となったこと(DLS)などから、LER 現象は、キレート剤により不安定に なった LPS 凝集体から徐々に界面活性剤が LPS 分子を引き剥がしていくという機構で起 こっていることが予想された。LPSが生物活性を発現するためにはある程度の大きさの集 合体である必要があると考えられており、引き剥がされた LPS 分子に生物活性がないと仮 定するとキレート剤と界面活性剤による LER 現象は、活性のある LPS 凝集体の減少と考え ることができる。

## ランチョンセミナー

## [ 外科侵襲と腸管免疫 ]

### 小野 聡

東京医科大学八王子医療センター 集中治療部 教授

12月5日(土) 12:00~13:00

座長:谷 徹(滋賀医科大学バイオメディカル・イノベーションセンター 特任教授)

協賛:ミヤリサン製薬株式会社

## 外科侵襲と腸管免疫

### 小野 聡

東京医科大学八王子医療センター 集中治療部 教授

12月5日(土) 13:35~14:27

座長:川原 一芳(関東学院大学・理工学部・理工学科生命学系・生命科学コース 教授)

### 歯周病がアルツハイマー病の分子病態ならびに認知機能障害を 増悪させる機序の解明

- 〇松下 健二 $^{1)}$ 、石田 直之 $^{1)2)}$ 、石原 裕 $^{2)}$ 、多田 浩之 $^{3)}$ 、王 静舒 $^{1)}$ 、高田 鮎子 $^{1)}$ 、石田和人 $^{4)}$ 、道川 誠 $^{5)}$ 、
  - 1) 国立長寿医療研究センター・口腔疾患研究部、2) 松本歯科大学歯科保存学講座、
  - 3) 東北大学大学院歯学研究科:口腔微生物学分野、
  - 4) 名古屋市立大学大学院医学研究科病熊生化学講座、
  - 5) 名古屋大学大学院医学研究科リハビリテーション療法学専攻

【緒言】近年、アルツハイマー病(AD)と生活習慣病との関連性が報告されているが、同じ生活習慣病の一種である歯周病との関連性は不明である。本研究では、アルツハイマー病モデルマウスに歯周病原菌である Porphyromonas gingivalis (P.g.) を口腔内に感染させ実験的歯周炎モデルを作製後、感染群と非感染群における認知機能および脳内の病態を比較した。ついで、P.g. 口腔内感染がアルツハイマー病を増悪する機序を検討した。

【材料と方法】62週齢アルツハイマー病モデルマウス (APP-Tg マウス) に P.g. ATCC 33277株を口腔内投与し、実験的歯周炎を惹起した。認知機能を評価するため行動試験を行った。海馬および皮質のアミロイド $\beta$  (A $\beta$ )量を ELISA 法で、また A $\beta$ 沈着を免疫染色でそれぞれ解析した。マウス脳抽出物中のエンドトキシン、TNF- $\alpha$ と IL-1 $\beta$ 濃度をリムルス法および ELISA でそれぞれ検討した。さらに、ミクログリア培養系において P.g. LPS および A $\beta$ によるサイトカイン誘導を ELISA で検討した。

【結果と考察】P.g. 投与により歯周病を発症したマウスでは、行動試験において認知機能の低下を認めた。また、A $\beta$ の沈着面積はP.g. 投与群で有意に広く(p < 0.01)、A $\beta$ 量も有意に高かった(p < 0.05)。さらに、P.g. 投与群の脳内において、エンドトキシン濃度の上昇とともに TNF- $\alpha$ と IL- $1\beta$ 濃度の増加が認められた。さらに、ミクログリア培養系において P.g. LPS は A $\beta$ と協働して TNF- $\alpha$ と IL- $1\beta$ の産生を増強した。

【結論】以上の結果より、歯周病はアルツハイマー病の病態増悪に関与している可能性が確認された。加えて、脳内に移行したエンドトキシンが Aβと協働して炎症反応を惹起することがその増悪の一機序として考えられた。

12月5日(土) 14:32~15:23

座長:畑尾 史彦(東京都立多摩総合医療センター)

### DEP、ナノマテリアルの細菌誘発性肺障害

〇三崎 健太郎<sup>1)</sup>、高野 裕久<sup>2)</sup>、金澤 寬明<sup>1)</sup>、井上 健一郎<sup>1)</sup>
1)静岡県立大学看護学部、2)京都大学大学院工学研究科都市環境工学専攻

【目的】エンドトキシン曝露に伴う生体応答の増大因子に関する研究は少ない。一方、大気 中浮遊粒子状物質(PM)の濃度上昇と感染性呼吸器疾患の有病率、死亡率は正相関すると の疫学的報告があり、特に大都市における PM の多くを占めるディーゼル排気微粒子(DEP) やナノ粒子、さらにナノマテリアルの健康影響が指摘されている。本研究では、LPS 誘発 肺障害の環境悪化要因探索を目的に、DEP、ナノマテリアルに対して動物疾患モデルを用 いて、その増悪作用を病理所見、サイトカイン発現レベル、血液凝固反応等で評価した。 【方法】ICR 系雄性マウス (6wk) に対する気管内投与を1) vehicle 群、2) LPS 群、3) 曝露 物質群、4) 曝露物質 +LPS 併用群、に対して実施した。曝露物質は、DEP と数種類のカー ボンナノチューブ (single-wall cabon nanotube: SWCNT、multi-wall carbon nanotube: MWCNT等)、ラテックス等で、投与24時間後に、気管支肺胞洗浄液中の細胞分画、肺水分 量、肺内サイトカイン濃度、凝固線溶系パラメーター、血清サイトカイン濃度等を測定した。 【結果】LPS 群、DEP 群と比較し、DEP+LPS 併用群で著明な好中球浸潤、肺水腫、肺胞 出血、相乗的な肺障害増悪を認め、炎症性サイトカインやケモカインの発現増加を伴った。 一方、ナノマテリアルでは、LPS 誘発肺炎症及び血管透過性の亢進を相加・相乗的に、ま た随伴して発現する全身炎症反応及び血液凝固異常も増悪し、これらの増悪影響は概して粒 子径がより小さなものでより強く発揮された。また肺中及び血中での炎症性サイトカインレ ベルが病態の増悪影響と相関し、これらの肺や血中での産生増強の増悪の寄与が考えられた。 【結語】大気中のPMの増加はLPSに関連する肺傷害を増悪させる可能性があり、DEPや ある種のナノマテリアルが LPS 誘発急性肺傷害、また CNT ではそれに随伴する全身炎症 反応及び凝固線溶障害を増悪し、各種サイトカインレベルとの相関性が認められた。

## 日本エンドトキシン・自然免疫研究会 定款施行細則

役員名簿

研究会開催記録

### 一般社団法人 日本エンドトキシン・自然免疫研究会定款施行細則

第1章 代議員の選出および退任

- 第1条 代議員に立候補する正会員は、代議員選出委員会(以下「選出委員会」という) の代議員資格審査を経るものとする。
  - ② 前項の選出委員会の審査を経た代議員候補者の中から正会員による選挙により代議員を選出する。
- 第2条 選出委員会の代議員資格審査は、代議員の任期満了1ヵ月前に行うものとする。
  - ② 代議員に欠員および補充の必要性が生じたときは、理事長の要請により、補充の 代議員の代議員資格審査を行うため選出委員会を開催するものとする。
- 第3条 選出委員会は、総ての正会員に対し、選出委員会の審査日の1ヵ月前に代議員資格審査を告示しなければならない。
- 第4条 代議員資格審査を申請する者(以下「申請者」という)は、次の第1号及び第2号 の要件を充たし、かつ代議員選出委員会が別に定める所定の代議員審査申請書及び その他の書類を提出することが必要である。
  - (1) 正会員であり、かつ会費を完納していること。
  - (2) エンドトキシン研究に従事し貢献していること。
- 第5条 選出委員会は、全代議員候補者の各分野配分を考慮し代議員資格審査を行う。
- 第6条 選出委員会は、審査の結果を理事長に報告するとともに、すべての申請者に審査 の結果を通知しなければならない。
- 第7条 理事長は、前条の審査の結果を受け、代議員の任期満了までに代議員候補者の中から代議員選挙を行わなければならない。
- 第8条 代議員は、理事会において、退任届けを提出することにより任期の途中でも職務 を退くことができる。

#### 第2章 代議員選出委員会

- 第8条 代議員選出委員(以下「選出委員」という。)は、監事1名と基礎系・臨床系の専門委員4名の合計5名で構成する。
  - ② 監事が2名いる場合は、理事長が選出委員を指名する。
  - ③ 基礎系・臨床系の専門委員は、理事会において選任し、社員総会の承認を得るものとする。
- 第9条 選出委員会の決議は、選出委員の過半数が出席し、その過半数をもって行う。
- 第10条 選出委員会の運営についての細則は、理事会において定める。

### 第21回 日本エンドトキシン・自然免疫研究会 プログラム・抄録集

当番世話人:比企 直樹

事 務 局:がん研有明病院 消化器センター

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31 TEL: 03-3520-0111 FAX: 03-3520-0141

出 版:株式会社セカンド

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F

TEL: 096-382-7793 FAX: 096-386-2025

http://www.secand.jp/

