

2-P-3

好中球によるプレセプシンの産生メカニズムに関する検討

溝越祐志

加藤健吾 澤村暢 野村秀明 澁谷雪子 伊吹謙太郎

【背景】プレセプシンは敗血症時に血中濃度が上昇することが知られている蛋白質である。単球が菌を貪食する際にリソソーム内のエラスターゼによって産生されることが報告されているが、単球以外からの産生メカニズムは不明である。本研究では免疫細胞である好中球からのプレセプシン産生とそのメカニズムについて検討を行ったので報告する。

【材料と方法】同意を得た健常人末梢血から分離した好中球に、蛍光大腸菌である *pHrodo*® Green *E. coli* BioParticles® Conjugate (以下 *E. coli*) を添加後、培養上清中のプレセプシン濃度の測定を行った。また、貪食阻害剤およびセリンプロテアーゼ阻害剤を添加することで、各種阻害剤のプレセプシン産生に対する影響を検討した。プレセプシンの測定には自動免疫発光測定パスファーストを用いた。

【結果と考察】(1) 好中球に *E. coli* を添加することで培養上清中のプレセプシン濃度は有意に上昇した。(2) 貪食阻害剤添加による好中球の貪食抑制を行ったが、プレセプシン濃度の有意な減少は認められなかった。(3) セリンプロテアーゼインヒビター添加によりプレセプシン濃度は減少傾向を示した。以上の結果からプレセプシンは好中球からも産生されることが示唆され、セリンプロテアーゼが関与する貪食以外の経路で産生されることが推測された。

2-P-4

変異型 UGT1A1 のゲニピン抱合能の *in silico* 解析

菅野亜紀

大田美香 高岡 裕

山梔子含有漢方薬の有効成分ゲニポシドが腸内細菌で加水分解されたゲニピンに細胞毒性があり、特発性腸間膜静脈硬化症(IMP)の発症要因への関与が報告されている。このゲニピンは肝臓で UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)によるグルクロン酸抱合により代謝される。UGT1A1 の遺伝子多型のうち、(1)UGT1A1 のプロモーター流域の変異では UGT1A1 酵素の蛋白量の低下により酵素活性が低下し、(2)アミノ酸変異では UGT1A1 酵素活性が低下し、グルクロン酸抱合能を低下させることが明らかになっている。今回、IMP 発症に関連するゲニピンが UGT1A1 で代謝されることに着目し、変異型 UGT1A1 のゲニピン抱合能の分子シミュレーション解析を行うことにした。

我々が確立した UGT1A1 抱合能を *in silico* で予測可能な数理モデル (特許 5447383 号) を用いて、8 種類の日本人既知変異型 UGT1A1 のうち 5 種類 (G71R、F83L、P229Q、P364L、R367G) について解析した。その結果、5 種類のすべての変異型 UGT1A1 はゲニピン抱合能を低下させることが予測された。なお、本研究は公益財団法人ひょうご科学技術協会学術研究助成 27004 (代表：高岡 裕) による研究成果の一部である。