

手指潰瘍と末節骨短縮を有する強皮症患者の血清アペリン量は有意に低下していた。以上の結果から、アペリンが線維芽細胞の線維化を抑制し、その発現低下が強皮症の病態に関与している可能性が示唆された。

## 12. Mechanisms of ATP-induced IL-6 Production in Systemic Sclerosis Fibroblasts

Buddhini Perera, Akihiko Uchiyama,  
Kazuya Yamada, Akihito Uehara,  
Osamu Ishikawa and Sei-ichiro Motegi  
(Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine)

**【Background & Objective】** Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disorder characterized by the development of fibrosis in the skin and internal organs as well as microvascular dysfunction. It has been considered that vasculopathy induces hypoxia and oxidative stress in the dermis in SSc. ATP (adenosine triphosphate) is released from fibroblasts and endothelial cells by tissue injury/hypoxia, however, the role of ATP in the pathogenesis of skin fibrosis in SSc is unknown. IL-6 is a potent stimulator of collagen synthesis in fibroblasts. Objective was to elucidate the mechanisms of ATP-induced IL-6 production in SSc fibroblasts.

**【Results】** IL-6 mRNA levels in the normal and SSc fibroblasts increased after ATP stimulation. In addition, the IL-6 mRNA levels in the SSc fibroblasts treated with ATP were significantly higher than those in the normal fibroblasts. Non-selective P2 receptor (P2R) antagonist, suramin significantly inhibited the ATP-induced IL-6 expression in the SSc fibroblasts. The phosphorylation of p38 in SSc fibroblasts was significantly enhanced by ATP, and the ATP-induced p38 phosphorylation was also inhibited by suramin. Furthermore, the ATP-induced IL-6 production in the SSc fibroblasts was significantly inhibited by the p38 inhibitor, SB203580. Combined treatment with ATP and norepinephrine resulted in an additive increase in the production of IL-6 in the SSc fibroblasts.

**【Conclusion】** ATP binds to and activates the downstream signaling of P2R, thus leading to the phosphorylation of p38. This ATP-induced activation of p38 signaling may consequently enhance IL-6 production in SSc fibroblasts. P2R blocker, suramin, and the p38 inhibitor, SB203580, both inhibited the ATP-induced IL-6 production in SSc fibroblasts in vitro, suggesting that P2R blocker and/or p38 inhibitor therapy can be an alternative treatment for skin sclerosis in patients with SSc.

## 13. 加圧光センサを用いた強皮症の末梢循環障害評価装置

山越 芳樹<sup>1</sup>, 茂木精一郎<sup>2</sup>, 石川 治<sup>2</sup>

(1 群馬大学理工学府 電子情報部門)

(2 群馬大院・医・皮膚科学)

全身性強皮症は、皮膚および内蔵臓器の線維化、血管障害、免疫異常を特徴とする全身性疾患である。末梢血管機能障害によって、レイノー現象、手指潰瘍、壊疽が生じるため、病態の評価や治療効果判定に適した新たな末梢血管機能評価装置の開発が切望されている。今回、我々は、末梢血管機能を数値化して評価できる新たな装置として、「加圧光センサ法」を用いた装置を開発した。これは、反射型の多色の光センサを用い、一定圧で加圧した時に生じる末梢循環系からの血液流失、および加圧力を弱めた後の血液再灌流時の受光強度の変化を測定する方法である。本装置の有効性を検証する臨床研究を医師主導臨床試験として群馬大学 IRB の承認の下で群馬大学医学部附属病院皮膚科において健常者：30名、強皮症患者：30名に対して実施した。測定では一次圧を 309 mmHg に固定し、2次圧を 109, 88, 64, 53, 40, 28 mmHg と変化させて血液の末梢血管系への再充満量を観測した。その結果、健常者に比べて、強皮症患者では二次圧印加時の拍動信号の消滅と血液再充満量の著しい減少が観測された。また、二次圧を 40 mmHg とした時の血液再充満量では、皮膚硬化の強い強皮症患者でより低下する傾向がみられた。これらの結果より、強皮症患者では、末梢循環系の血管抵抗の増大に伴う末梢循環障害が示唆された。また、本手法は、強皮症における末梢循環障害の評価装置として有用と考えられた。本手法は簡便で、3被験者に負担を強いることなく短時間で検査が終了する新たな検査法であるために、強皮症の診断だけでなく臨床研究の進展により動脈硬化や高血圧等の生活習慣病に繋がる末梢循環評価や血管内皮細胞評価のための手法になることが期待される。

## 14. Non-invasive Quantitative Evaluation of Cerebral Blood Flow (CBF) Using Technetium Labeled Ethyl Cysteinate Dimer (<sup>99m</sup>Tc-ECD): Performance of Aorta's Region of Interest (ROI)

Dang An Binh<sup>1</sup>, Hirota Shimada<sup>2</sup>,

Takao Kanzaki<sup>2</sup>, Arifudin Achmad<sup>1</sup>,

Takahito Nakajima<sup>1</sup>, Tetsuya Higuchi<sup>1,2</sup> and

Yoshito Tsushima<sup>1</sup>

(1 Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine)

(2 Department of Radiology, Gunma University Hospital)

**【Purpose】** To check the performance of different aorta's region of interest (ROIs) on mean cerebral blood flow (mCBF) value when using Patlak plot graphical analysis in

Tc-99m ECD brain SPECT. 【Methods】 129 patients (age > 50 years old), who underwent Tc-99m ECD brain SPECT from January to October of 2015, were included. Imaging data were acquired by a radionuclide angiography study, followed by a dynamic SPECT. After reconstruction, ROIs of each brain hemisphere and aortic arch were drawn manually. Two types of aorta's ROIs were drawn. ROI-1, semicircle shape, which was placed over the curve of aortic arch and ROI-2, rectangle shape, which was set within the aortic arch, then mCBF of bilateral brain hemisphere from each ROI method were calculated. 【Results】 Two types of aortic arch shape were observed: Non overlap aortic arch (Reverse U shape, n=67) and overlap-aortic arch (I shape, n=62). ROI-2 (49±14.1 pixels) was 1.7 times smaller than ROI-1 (85±24 pixels). In the I shape group, ROI-2 provided significantly ( $p < 0.001$ ) smaller mCBF value than ROI-1 in bilateral hemispheres (left: mCBF ROI 2=40.4±4.6, mCBF ROI 1=42.4±4.9,  $p < 0.001$ ; right: mCBF ROI 2=40.4±4.2, mCBF ROI 1=42.35±4.5,  $p < 0.001$ ). 【Conclusions】 A rectangle ROI showed lower mCBF compared with semicircle ROI and this may suggest that we should make careful consideration of ROI type selection. A further study was needed to check the effect of the inter operator difference.

#### 15. 一酸化窒素ラジカルスカベンジャーである PTIO のチイルラジカルのスカベンジ作用について

永井 聖也, 興石 一郎

(群馬大院・保・生体情報検査科学)

【目的】我々は、グルタチオン存在下、一酸化窒素がニトロキシルラジカル ( $>N-O\cdot$ ) を二級アミン体 ( $>N-H$ ) に変換することを明らかにしてきた。その機序として、チイルラジカルとニトロキシルラジカルの付加反応により産生されるチオール付加体 ( $>N-O-S-$ ) の N-O 結合がホモリシスを起こすとする説を提唱している。一酸化窒素のラジカルスカベンジャーである PTIO はニトロキシルラジカル構造を有しチイルラジカルと付加体を形成し得る。上記仮説に従えば、PTIO のチオール付加体はホモリシスによりアミン体 ( $=N-$ ) である PTI を産生すると考えられる。本研究では、チイルラジカルによる PTIO の PTI への変換について検討した。【実験方法】 PTIO と PTI の同時分析法として、逆相分配-紫外検出 HPLC 法を確立した。S-ニトログルタチオンは、グルタチオンをニトロ化剤によりニトロ化して合成した。【結果および考察】 S-ニトログルタチオンの光分解反応 (365 nm, 1.0 W/cm<sup>2</sup>) によりグルタチイルラジカルを産生させ、PTIO と反応させた。その結果、S-ニトログルタチオン濃度依存的に PTI が産生された。この結果より、PTIO はチイルラジカルのスカベンジャーとして機能している可能性が示された。PTIO は

NO スカベンジャーとして、疾患モデル動物の病態を改善することが報告されている。しかし、NO と PTIO との反応により、細胞障害性の二酸化窒素ラジカルが産生することから、PTIO の障害抑制作用が NO のスカベンジ作用とするには疑問が残る。一方、二酸化窒素ラジカルは、近傍のスルフィド基から 1 電子を引き抜きチイルラジカルを産生し、エフェクター分子のスルフィド基のラジカル障害は細胞障害を誘導する。以上より、PTIO の障害抑制作用として、チイルラジカルに対するスカベンジ作用の可能性が示唆された。

#### 16. プレーリーハタネズミの pair bonding は、single prolonged stress (SPS) によって破綻する

廣田 湧, 三井 真一

(群馬大院・保・リハビリテーション学)

異性間で社会的な関係を形成することは、自らが生きていくことや子孫を残していくことにおいて必要不可欠のことである。しかし、その社会的な関係は震災や戦争といった強いトラウマに曝されると、その関係性を保てなくなることがあることが知られている。

その時の行動面での変化や脳内の神経機構を明らかにしようと考えた。そこで、一夫一妻制の配偶関係をもつプレーリーハタネズミを用いて実験を行った。拘束ストレス、強制水泳、麻酔による意識消失を組み合わせた single prolonged stress (SPS) 処置をされた雄が、雌と配偶関係 (pair bond) を形成出来なくなったことを既に報告している。

今回は、雄のプレーリーハタネズミを、雄または雌と同居させ、4日後に SPS 処置を行い、SPS 処置の7日後に partner preference test を、10日後に fear conditioning test を実施した。メスと pair bond させた場合、SPS 処置によって partner 嗜好性は消失したことから、SPS 処置は pair bond の形成のみならず維持も破綻させることが明らかになった。一方、オスと同居させた群では SPS 処置により恐怖記憶が増強されたが、メスと pair bond させた群では恐怖記憶の形成が障害されていた。

SPS 処置後 15 日目に、雌と同居した個体には、パートナーを提示し、雄と同居した個体には、雌の個体を提示した後、脳を摘出して免疫組織化学的に解析を行った。オスと同居させて SPS 処置を受けた群ではメス個体を提示すると室傍核 (PVN) の cFos 陽性細胞数が SPS 無処置群より増加したが、メスと pair bond させた群ではそのような差異は認められなかった。c-fos と TH (Tyrosine hydroxylase) での二重染色で行った結果についても報告する。