

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 菅谷 誠

マウス表皮には表皮樹状T細胞（以下DETC）、ランゲルハンス細胞（以下 LC）といった樹状を呈する免疫担当細胞が存在する。これらの樹状細胞と角化細胞（以下KC）の間にはサイトカイン、共刺激分子などを介する様々な相互作用が存在し、それによって接触皮膚炎などの免疫反応が惹起されると考えられている。本研究はマウス皮膚よりLC、DETCを95%以上の純度で精製し、以下の結果を得た。

1. 精製したLCのCD40L蛋白及びmRNAの発現を、Western blotting、FACS、RT-PCRにて確認した。
2. LC48時間培養上清中に可溶性CD40Lが存在することをWestern blottingにて確認した。
3. LC培養上清中の可溶性CD40Lはマウスマクロファージ株であるJ774.1のCD86の発現を亢進した。
4. CD40Lノックアウトマウスから精製したLCは、共刺激分子の発現は野生型マウスと同じであったが、IL-12p40の産生が低下していた。
5. IL-18、IL-12はそれぞれ単独ではDETCのIFN γ 産生を亢進しなかったが、同時に加えるとDETCのIFN γ 産生を協調的に亢進した。
6. DETCの産生したIFN γ はマウスKC株であるPam212のMHC class IIの発現を亢進した。

以上のことからマウスの接触皮膚炎においては、感作相においてLCが抗原刺激によってCD40Lを産生し、自らの遊走、サイトカイン産生を亢進すると共に、周囲の細胞にCD40を介するシグナルを送ると考えられた。また惹起相ではKCやLCがIL-18、IL-12を産生し、それらが浸潤してきたT細胞やDETCのIFN γ 産生を促進し、炎症反応が進むと考えられた。このように本研究において判明したLCによるCD40Lの発現及びIL-18, IL-12によるDETCのIFN γ 産生は、マウスの接触皮膚炎において重要な役割を果たしており、接触皮膚炎の治療へ重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。