

審査の結果の要旨

氏名 常深祐一郎

本研究は、アトピー性皮膚炎（AD）をはじめとした Th2 型の反応が強く関与するアレルギー疾患において重要な役割を演じていると考えられるケモカイン Thymus and activation-regulated chemokine (TARC) のうち、皮膚の表皮細胞 (KC) が産生する TARC の影響を明らかにするため、KC にヒトケラチン 14 プロモーター支配下にマウス TARC (mTARC) を強制発現させたトランスジェニック (Tg) マウスを作製し、non-Tg マウスと比較・解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 作製した Tg マウスで、mTARC cDNA を含む transgene が組み込まれており、表皮 KC において mTARC mRNA が多量に転写され、多量の mTARC タンパクに翻訳され、産生・分泌されていた。この産生された mTARC は anti-mTARC 抗体に認識され、その分子量は報告されているものと一致し、chemotaxis assay にて CCR4 強制発現細胞に対して遊走活性を有し、この活性は anti-mTARC 抗体にてブロックされた。以上より、このマウスの系が表皮に生物活性を有する mTARC タンパクを多量に発現する Tg マウスとして機能していることが確認された。
2. コンベンショナルな環境下でも、Tg マウスでは肉眼的にも組織学的にも皮膚炎の自然発症はみられなかった。
3. Oxazolone (OX) および fluorescein isothiocyanate (FITC) による、単回 (acute) もしくは繰り返し (chronic) 惹起による contact hypersensitivity (CHS) を行ったところ、Tg マウスでは non-Tg マウスと比較して、耳介腫脹の程度でも組織学的にみた炎症細胞浸潤数でも、Th1 型 CHS 反応 (OX acute CHS) は抑制され、Th2 型 CHS 反応 (OX chronic CHS および FITC acute CHS) は増強された。OX acute CHS でも chronic CHS でも、浸潤 CCR4 陽性細胞数は Tg マウスで多かった。また OX chronic CHS では、Tg マウスで non-Tg マウスと比較して肥満細胞が有意に増加していた。OX CHS において、Tg マウスでは non-Tg マウスと比較して、耳介全体より抽出した mRNA の RT-PCR で IL-4 mRNA 発現が常に増強し、IFN- γ mRNA 発現が減弱していた。クロトンオイル (CO) を体幹に繰り返し塗布した慢性一次刺激では、Tg マウスでのみ皮膚炎がみられた。OX でも FITC でも chronic CHS を行くと、血清 IgE 濃度が増加した。それぞれにおいて Tg

マウスでは non-Tg マウスと比較して有意に血清 IgE 濃度が増加していた。Th2 ケモカインである MDC 濃度も同様の傾向を示した。Th1 ケモカインである MIG 濃度は、non-Tg マウスでは Th2 型 CHS では無刺激時と比較して増加したが、Tg マウスでは同レベルか減少した。OJ による慢性一次刺激でも Tg マウスでは血清 IgE 濃度の上昇がみられた。末梢血中 CCR4 陽性リンパ球は、腹部への OX acute CHS では Tg マウスで non-Tg マウスと比較して有意に増加した。

以上、本論文は TARC はそのみでは炎症をひき起こさないが、一旦炎症がおこると、Th1 型反応は抑制し、Th2 型反応は増強すること、それは CCR4 陽性 Th2 細胞を遊走させ、Th2 サイトカイン産生を増強し、Th2 優位な状態を誘導することによることを示した。この際、肥満細胞の増加、血清 IgE 濃度の上昇など、AD にも認められる現象が観察され、慢性的に抗原に暴露される AD の病態に TARC が関与していることが示唆された。さらに Tg マウスでの慢性一次刺激で皮膚炎の発症、血清 IgE の増加がみられたことは、TARC が一次刺激性皮膚炎も修飾することを示唆しており、AD における非特異的刺激による増悪にも TARC が関与している可能性を示した。本研究は、これまで詳細に検討されていなかった表皮 KC の産生する TARC の影響の解明、さらには AD をはじめとしたアレルギー性皮膚疾患の病態の解明、治療法の開発に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。