

審査の結果の要旨

氏名 柿沼 誉

本研究は CC ケモカイン TARC (thymus and activation-regulated chemokine/CCL17) が様々な皮膚疾患の病態形成、病勢にどのように関与するかを検討したものである。TARC は CC ケモカインに属し、これまでの報告から Th2 優位の病態に関与すると考えられる。Th2 優位の皮膚疾患として、アトピー性皮膚炎 (AD)、自己免疫性水疱症である水疱性類天疱瘡 (BP)、皮膚 T 細胞リンパ腫である菌状息肉症 (MF) が知られている。今回の研究では AD、BP、MF の 3 疾患において、TARC の血清学的、病理組織学的な評価を行った。また TARC の receptor である CCR4、CCR4 および、interferon- γ を優位に産生するいわゆる Th1 細胞に発現する CXCR3 の発現もあわせて検討した。

AD 患者群における血清 TARC 値は健常人群や尋常性乾癬 (Ps) 患者群のそれと比較し有意に高値であった。臨床的重症度別での検討ではより重症になるに従い血清 TARC 値は高値を示す一方、治療により皮疹が改善すると有意に低下した。更に血清 TARC 値は AD の病勢を示す他のデータと有意な相関を認めた。以上より血清 TARC 値は AD の病勢を反映することを明らかにした。免疫組織学的検討では、AD では急性期、慢性期いずれにおいても TARC は表皮細胞に強く陽性を示す一方、Ps 病変部では表皮細胞は弱い陽性所見を示し、健常人皮膚では表皮細胞は陰性であった。この所見は病変部で過剰産生された TARC が血清 TARC 値の上昇に関与する要因の 1 つとなりうることを示す。更に TARC のレセプターである CCR4 の末梢血 T 細胞における発現を検討したところ AD 患者群、Ps 患者群、健常人群の末梢血単核球 (PBMC) 中の CD4+メモリー T 細胞における CCR4 の発現率は、AD 患者群において他の 2 群と比較し有意に高率であった。

次に BP 患者群の血清中 TARC 値は健常人群、尋常性天疱瘡患者群と比較しそれぞれ有意に高値であった。更に治療により皮膚症状の改善した 5 例において血清 TARC 値を比較検討したところ有意に低下した。更に血清 TARC 値と末梢血好酸球数との間には有意な正の相関を認め、BP においても血清 TARC 値が病勢を反映することが示された。また BP 水疱内容液中 TARC 値はと血清中の約 4 倍も高値を示すのに対し、熱傷患者群からの水疱内容液中、健常人群からの吸引水疱内容液中からは TARC はほとんど検出されなかった。免疫組織学的検討では、AD 同様 TARC は病変部表皮細胞に強く発現し、水疱内容液中の TARC は表皮細胞由来である可能性を強く示唆した。一方、健常人皮膚の表皮細胞においては TARC の発現は認められなかった。抗 CCR4 抗体および抗 CXCR3 抗体を用いた BP 病変部の免疫組織染色では、

水疱部直下の真皮上層に CCR4 陽性細胞が多数認められ、CXCR3 陽性細胞も同様に認められた。更に PBMC 中の CD4+メモリーT 細胞における CCR4 の発現率は BP 患者群において健常人群と比較し有意に高率な発現を認めた。一方、CXCR3 の発現率は両者の間には有意な相関は認められなかった。

最後に MF における TARC であるが、MF 患者群における血清 TARC 値は健常人群、Ps 群と比較し有意に高値であった。次に各病期別での血清 TARC 値を比較検討したところ、腫瘍期では著明に高値を示した。紅斑期群、扁平浸潤期群、腫瘍群間においても有意差が認められた。血清 TARC 値と他の血液学的所見との比較においては、血清 TARC 値は血清 LDH 値、血清 sIL-2R 値、血清 IgE 値との間に有意な相関を認め、やはり病勢を反映すると考えられた。一方、末梢血好酸球数との間には有意な相関は認められなかった。更に MF 患者の免疫組織学的検討では、TARC はいずれの病期においても病変部表皮細胞に強い発現を認め、腫瘍期では真皮中の血管内皮細胞にも中等度発現を認めたが、腫瘍細胞には TARC の発現はみられなかった。また、健常人皮膚の表皮細胞においては TARC の発現は表皮基底層にのみ認められた。更に紅斑期、扁平浸潤期においては、表皮内に浸潤しいわゆる微小膿瘍を形成する腫瘍細胞に CCR4 あるいは CXCR3 陽性細胞がいずれも同程度認められた。一方、真皮中に浸潤した細胞のほとんどは CXCR3 陽性細胞であった。腫瘍期においては、浸潤細胞は真皮中に多数認められ、多数の大型の腫瘍細胞と一部の小型の浸潤細胞において CCR4 が強く発現していた。一方、CXCR3 は小型の浸潤細胞のみに発現が認められた。

以上の 3 疾患における研究により血清 TARC 値は病勢を反映する新しい指標となることが明らかとなり、今後臨床の場での重症度評価として有用な検査となりうることを期待される。また皮膚病変の形成には表皮細胞から産生される TARC が重要であると考えられ、今後 TARC 産生のシグナル機構を解明することにより皮膚疾患の治療へも応用できることも期待され、本研究は学位の授与に値すると思われる。