

審査の結果の要旨

氏名 鑑慎司

本研究は皮膚炎の発症に重要な役割を果たしていると考えられる CCL27 の意義を明らかにするため、ケラチノサイトより CCL27 を恒常的に強発現するトランスジェニックマウスを作成した。このマウスにて contact hypersensitivity を行い、下記の結果を得ている。

トランスジェニックマウスは、human keratin 14 promoter/enhancer-mCCL27-human growth hormone 遺伝子断片を C57BL/6 マウスの受精卵に顕微注入し、仮親の C57BL/6 雌マウスの子宮内に戻すことで作製した。作製したトランスジェニックマウスでは、mCCL27 cDNA を含む transgene が組み込まれており、表皮ケラチノサイトにおいて mCCL27 mRNA が多量に転写され、多量の mCCL27 蛋白に翻訳され、産生、分泌されていた。この産生された mCCL27 は抗 mCCL27 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、CCR10 強制発現細胞に対して遊走活性を有していた。これにより、このマウスの系が表皮に生物活性を有する mCCL27 蛋白を発現するトランスジェニックマウスとして機能していることが確認された。

トランスジェニックマウスで皮膚炎の自然発症はみられなかった。また、croton oil による一次刺激及び oxazolone による contact hypersensitivity ではトランスジェニックマウスと正常マウスで違いはみられなかった。

FITC による contact hypersensitivity では、FITC で反復惹起した際にトランスジェニックマウスは正常マウスよりも耳介が腫脹し、耳介皮膚に浸潤したリンパ球、好中球、肥満細胞および CCR10 陽性細胞の数が多かった。CCR10 陽性細胞は主にリンパ球であり、好中球も散見された。これらのことより、トランスジェニックマウスではケラチノサイトによって産生された mCCL27 によって引き寄せられた CCR10 陽性細胞が contact hypersensitivity の修飾に関与していることが示唆された。

また、FITC による contact hypersensitivity においては、トランスジェニックマウスは正常マウスよりも耳介皮膚由来ケラチノサイトにおける IL-4 mRNA 発現が増強し、IFN- γ mRNA 発現が減弱していた。これはトランスジェニックマウスでは Th2 優位な状態に傾いていることを意味する。

さらに IgE は Th2 優位な状態のマーカーであるが、FITC による contact hypersensitivity ではトランスジェニックマウスは正常マウスよりも血清 IgE が増加した。これは FITC が Th2 優位な炎症反応を起こすことと合致しており、ケラチノサイトによって産生された CCL27 が IgE 産生を促進していることを示す。CCL27 が IL-4 や IL-13 などの Th2 サイトカイン産生を誘導し、B 細胞からの IgE 産生を促進した可能性がある。また、IgE を介した慢性アレルギー性皮膚炎には好塩基球が必要であり、Th2 型反応を誘導すると好塩基球が IL-4 を産生することから、FITC による contact hypersensitivity に好塩基球が関与している可能性も示

唆される。

これらのことより、CCL27 は単独では炎症をひきおこさないが、いったん炎症が起こると CCR10 陽性 Th2 細胞を遊走させ、Th2 優位な状態を誘導して、炎症を修飾すると考えられる。その際、肥満細胞や血清 IgE 濃度の増加というアトピー性皮膚炎に似た状態がみられることより、アトピー性皮膚炎の病態に CCL27 が関与していることが示唆される。

以上、本論文はケラチノサイトより CCL27 を恒常的に強発現するトランスジェニックマウスにおいて、FITC を反復塗布することによる contact hypersensitivity 反応が増強することを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、ケラチノサイトによる CCL27 産生の意義の解明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。