

審査の結果の要旨

氏名 大松 華子

本研究はリンパ球の体内循環において重要な役割を演じている細胞接着分子の一つである β_7 integrin の皮膚免疫における機能を明らかにするため、 β_7 integrin 欠損マウスを用いて接触皮膚炎モデルを検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. β_7 integrin 欠損マウスでは、感作物質によらずアレルギー性接触皮膚炎反応は減弱したが、一時刺激性接触皮膚炎反応には異常を認めなかった。 β_7 integrin 欠損マウスでは $\alpha_4\beta_7$ integrin および $\alpha_E\beta_7$ integrin が欠損しているが、 $\alpha_E\beta_7$ integrin のみが欠損している α_E integrin 欠損マウスでは、アレルギー性接触皮膚炎反応に異常を認めなかった。以上の結果より、 $\alpha_4\beta_7$ integrin の欠損によりアレルギー性接触皮膚炎反応が減弱することが示された。
2. 引き続き、 β_7 integrin 欠損マウスを用いてアレルギー性接触皮膚炎反応の各段階につき検討した。 β_7 integrin が欠損しても表皮の樹状細胞は減少しておらず、表皮に存在する樹状細胞の抗原取り込み能、表皮における移動、皮膚から所属リンパ節への移動に異常はみられなかった。加えて β_7 integrin が欠損した樹状細胞は T 細胞に対し、正常な抗原提示能を有していた。また β_7 integrin 欠損マウスにおいて、皮膚から所属リンパ節へのリンパ流に異常はみられなかった。
3. β_7 integrin が欠損した感作 T 細胞は、*in vitro* において抗原刺激に対する増殖能に異常を生じていなかった。加えて β_7 integrin が欠損した感作 T 細胞を皮下注射し抗原を塗布したところ、正常な耳介腫脹を認めた。以上より、 β_7 integrin が欠損した感作 T 細胞には機能異常がないことが示された。
4. β_7 integrin が欠損した感作 T 細胞を静脈注射後に耳に抗原を塗布したところ、耳介に浸潤する T 細胞の数は減少し、耳介腫脹は減弱した。以上より、 β_7 integrin が欠損した感作 T 細胞は移動障害を有すると考えられた。
5. 炎症を生じた皮膚では $\alpha_4\beta_7$ integrin のリガンドである vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) や fibronectin の発現が亢進することが既に知られている。以上より、 β_7 integrin が欠損すると、 $\alpha_4\beta_7$ integrin と VCAM-1 もしくは fibronectin との相互作用が障害された結果、アレルギー性接触皮膚炎反応が減弱すると考えられた。

以上、本論文は β_7 integrin 欠損マウスにおける接触皮膚炎モデルの解析から、 β_7 integrin の皮膚免疫における関与を明らかにした。本研究は皮膚免疫における細胞接着分子の関与について新たな知見を示しており、学位の授与に値するものと考えられる。