

審査の結果の要旨

氏名 富田 学

本研究はアトピー性皮膚炎において重要な役割を果たしていると考えられる L-selectin の働きを明らかにするため、L-selectin 欠損マウスを用いてアトピー性皮膚炎モデルの系において抗体価の上昇および皮膚炎の惹起の機序を解析することを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. L-selectin 欠損マウスにおいては OVA 貼付第 35 日までという長期間、抗体価は抑制され、皮膚炎もほぼ完全に抑制されていた。また野生型マウス等のリンパ球を adoptive transfer することにより dose dependent に L-selectin^{-/-}マウスにおいて OVA 特異的抗体価の上昇がみられた。さらに transfer したリンパ球の各分画について検討したところ、特異的抗体の産生には CD4⁺T 細胞に L-selectin が発現することが重要であり、皮膚炎には CD4⁺T 細胞および CD8⁺T 細胞に L-selectin が発現することが重要で、B 細胞における L-selectin の発現はあまり関与しなかった。
2. CD4⁺T 細胞に焦点をあて、L-selectin^{-/-}マウスに OVA を特異的に認識する OT-II マウス CD4⁺T 細胞を adoptive transfer したところ、 1×10^2 個の transfer だけで OVA 特異的抗体価の上昇がみられ、皮膚炎が生じた。この場合、transfer する細胞数と抗体価の上昇は dose independent であった。一方、L-selectin の発現がない L-selectin^{-/-}OT-II マウス CD4⁺T 細胞 1×10^2 個では反応がみられなかったことから、特異的抗体の産生および皮膚炎の惹起には CD4⁺T 細胞および CD8⁺T 細胞に L-selectin が発現することが重要であることが確認された。さらに、この OVA 特異的抗体産生細

胞はL-selectinを持たないのかかわらず、主として末梢リンパ節に分布していた。

3. こうした L-selectin を欠損したリンパ球は、炎症が惹起されリンパ節が大きくなるとともに、リンパ節への移入数が増大することが分かった。

以上の結果から、OVA 反復貼付によるアトピー性皮膚炎モデルにおいて L-selectin は重要な役割を果たし、OVA 特異的抗体産生には L-selectin が CD4⁺T 細胞に発現し HEV を介して所属リンパ節に入ることが重要であるということを示した。また皮膚炎の惹起には CD4⁺T 細胞に加え、CD8⁺T 細胞に L-selectin が発現していることが重要であることも示した。マウスアトピー性皮膚炎モデルにおける L-selectin の役割についての研究はこれまで未知に等しかった。本結果に基づき、抗 L-selectin 抗体単独もしくは他の接着因子阻害薬との組み合わせによる臨床応用を検討することが、アトピー性皮膚炎の有効な治療につながると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。