

[課程-2]

審査の結果の要旨

カレン シ ハウ

氏名 Carren Sy Hau

β -glucan は *candida albicans* などの真菌細胞壁を構成する高分子多糖である。真菌がヒト免疫系に認識されるにはこの β -glucan が重要であるとされており、樹状細胞やマクロファージなどの貪食細胞に発現する C 型レクチンの dectin-1 は β -glucan を認識して炎症を惹起することが知られている。一方、皮膚カンジダ症などで、真菌が経皮的に侵入する場合には、まず真菌を認識して、反応するのは表皮ケラチノサイトであり、実際に正常ヒトケラチノサイト (normal human epidermal keratinocytes : NHEK) を β -glucan 単刺激すると IL-8 などのケモカイン産生が誘導されることがわかっている。そこで本研究は、ケラチノサイトの分化度、皮膚の瘙痒、搔破に伴う細胞破壊、ウイルスの共存などの皮膚微小環境の影響を想定して、ケラチノサイトの分化を促進する高濃度カルシウム (1.3mM)、皮膚瘙痒を引き起こすヒスタミン、細胞破壊に伴い細胞内から細胞外に放出される ATP、ウイルスの 2 本鎖 RNA を模した poly(I:C)存在下で NHEK を β -glucan 刺激して、サイトカインやケモカイン (IL-1 α 、IL-6、IL-8) 産生を検討し、下記の結果を得た。

1. NHEK は細胞表面に dectin-1 を発現していることをフローサイトメトリーで確認した。
2. 高濃度カルシウム、ヒスタミンは NHEK からの IL-8 産生を促進し、ATP は IL-6、IL-8 産生を促進し、poly(I:C)は IL-1 α 産生を促進した。
3. β -glucan 刺激は dectin-1 のシグナル伝達下流分子の p44/42 MAPK (ERK1/2) と p38 MAPK を活性化することを免疫ブロットで確認した。
4. ERK 阻害剤 (PD98059) と p38 キナーゼ阻害剤 (SB203580) はいずれも β -glucan 刺激による NHEK からの IL-8 産生を有意に抑制した。

以上の結果から表皮ケラチノサイトに真菌が引き起こす炎症は細胞破壊やウイルスの共存などの微小環境の影響をうけることが示された。また、その反応は ERK, p38 MAPK 依存性であることから表皮ケラチノサイトによる β -glucan 認識に dectin-1 が重要な役割を担っている可能性が示唆された。これらの結果は真菌による皮膚免疫の誘導システムに新たな知見を加えるものであり、学位授与に値すると考えられる。