

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 乙部 さやか

本研究は接触皮膚炎反応における CX3CR1 の役割を明らかにするため、CX3CR1 ノックアウトマウスを用いて検討を行い、下記の結果を得ている。

1. 急性型接触皮膚炎反応において、CX3CR1 ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して惹起 24 時間後より耳の腫脹は減弱し、惹起 48 時間後の耳介組織に浸潤する好中球数、CD3 陽性 T 細胞数は減少していることを示した。
2. CX3CR1 ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して惹起 48 時間後の耳の組織の mRNA では TNF- α 、IL-6、MCP-1 の発現低下、MRC-1、arginase1 の発現上昇がみられ、病変局所におけるマクロファージの M1/M2 比が M2 に偏位していることを示した。
3. CX3CR1 ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して腹腔内マクロファージの mRNA において TNF- α 、IL-6 の発現は低下し arginase1 の発現が上昇し、CX3CR1 ノックアウトマウスでは全身性にマクロファージの M2 偏位が起きていることを示した。
4. Clodronate liposomes を用いて耳の局所のマクロファージを除去することで野生型マウスの耳の腫脹は減弱し、CX3CR1 ノックアウトマウスとの耳の腫脹の差が消失し、マクロファージが CX3CR1 ノックアウトマウスでの炎症の減弱に直接関与していることを示した。
5. 慢性型接触皮膚炎反応において、CX3CR1 ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較してそれぞれのピーク時の耳の腫脹は減弱し、惹起 day8 3 時間後の耳介組織に浸潤する好中球数、CD3 陽性 T 細胞数、マクロファージ数は減少していることを示した。
6. CX3CR1 ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して惹起 day8 3 時間後の耳の組織の mRNA では arginase1、IL-10、filaggrin、GPR35 の発現が上昇し、蛍光免疫染色で myeloid-derived suppressor cell (MDSC) の発現が上昇していることを示した。
7. 脾臓より単離した MDSC の mRNA では、CX3CR1 ノックアウトマウスでは GPR35 の発現が上昇していることを示した。またフローサイトメトリーで MDSC からの GPR35 の発現上昇を示した。

以上、本論文は急性型接触皮膚炎反応では CX3CR1 ノックアウトマウスでマクロファージの M1/M2 バランスが M2 に偏位することで皮膚炎が抑制され、慢性型皮膚炎反

応では CX3CR1 ノックアウトマウスでは MDSC の走化性に関与する GPR35 の発現上昇により MDSC の遊走能が亢進することで皮膚炎が減弱している可能性があることを明らかにしたものである。CX3CR1 が接触皮膚炎反応の病態に関与していることを示し、今後の新たな治療戦略開発に有用であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。