

## [課程-2]

### 審査の結果の要旨

氏名 蒲澤 美代子

本研究はリンパ灌流障害が血管炎に与える影響を検討するために、リンパ灌流が先天的に障害された **k-cyclin** トランスジェニック (**kCYC<sup>+/+</sup>**) マウスにおいて免疫複合体沈着による血管炎モデルである皮膚逆受動アルサス反応の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. **kCYC<sup>+/+</sup>**マウスと野生型マウスに皮膚逆受動アルサス反応を起こし、浮腫と出血を評価したところ、皮膚逆受動アルサス反応の初期では、**kCYC<sup>+/+</sup>**マウスにて野生型マウスより反応が減弱していたが、時間の経過とともに**kCYC<sup>+/+</sup>**マウスで増悪し、逆転することが示された。
2. 皮膚逆受動アルサス反応における組織切片中の浸潤細胞数を検討したところ、好中球数、マスト細胞数はともに4時間後では**kCYC<sup>+/+</sup>**マウスにおいては野生型マウスに比べて少なかったが、12時間後では**kCYC<sup>+/+</sup>**マウスで野生型マウスに比べて多かった。**kCYC<sup>+/+</sup>**マウスでは、野生型マウスと比較して、病変局所への浸潤好中球数、浸潤マスト細胞数が、逆受動アルサス反応初期では少なく、後期において多くなるということが示された。
3. 皮膚逆受動アルサス反応4時間後、8時間後および12時間後の皮膚におけるIL-6、TNF- $\alpha$ 、CXCL1およびCXCL2のmRNA発現を定量的PCRで検討したところ、IL-6およびTNF- $\alpha$ 、CXCL1、CXCL2の発現は4時間後では**kCYC<sup>+/+</sup>**マウスにおいて野生型マウスに比して低下していた。皮膚逆受動アルサス反応の早期において、**kCYC<sup>+/+</sup>**マウスでは炎症性サイトカインのIL-6、TNF- $\alpha$ 、好中球を遊走するケモカインCXCL1およびCXCL2の発現が低下していることが示された。
4. アルサス反応における免疫複合体の認識において重要な役割を果たし、CXCL1、CXCL2の重要な産生源であるマクロファージを腹腔より分離し、CXCL1とCXCL2のmRNA発現を定量的PCRで検討したところ、CXCL1およびCXCL2 mRNAの発現は**kCYC<sup>+/+</sup>**マウスの腹腔マクロファージでは

野生型マウスと比較して低下していた。腹腔マクロファージにおける CXCL1、CXCL2 の発現をフローサイトメトリー法にて蛋白レベルで解析したところ、CXCL1、CXCL2 の産生は kCYC<sup>+/+</sup>マウスの腹腔マクロファージにおいて野生型マウスに比して低下していた。

5. ヒトの免疫複合体沈着による血管炎である結節性多発動脈炎患者の血清を用いて CXCL1 と CXCL2 の濃度を ELISA 法にて測定したところ、CXCL1 および CXCL2 の濃度は結節性多発動脈炎患者において上昇していた。血清 CXCL1 値は、潰瘍形成群では有意に上昇しており、CRP と関連していた。血清 CXCL2 値は CRP、末梢血白血球数と有意に関連していた。

以上、本論文は kCYC<sup>+/+</sup>マウスにおける皮膚逆受動アルサス反応の解析から、kCYC<sup>+/+</sup>マウスでは、好中球やマスト細胞といった炎症細胞の遊走に関するマクロファージ由来の CXCL1 と CXCL2 の発現が低下していることで炎症局所への好中球の遊走が低下し、好中球やマスト細胞の産生する、炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$ 、IL-6 の発現が低下することにより、アルサス反応早期の反応が減弱する可能性が示唆された。また免疫複合体沈着による血管炎である結節性多発動脈炎患者では血清 CXCL1 値、血清 CXCL2 値ともに上昇していた。免疫複合体沈着による血管炎に対して CXCL1 や CXCL2 を標的にすることが、新たな治療に繋がる可能性が示され、学位の授与に値するものと考えられる。