

審査の結果の要旨

氏名 高橋 菜穂美

本研究は、菌状息肉症、セザリ－症候群を代表とする cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL)の病態形成において、上皮細胞から産生されるサイトカインである thymic stromal lymphopoietin (TSLP)の役割を明らかにすることを目的としたものであり、下記の結果を得ている。

1. CTCL 患者病変皮膚では健常皮膚と比較し、TSLP mRNA と、その産生を誘導するペリオスチン mRNA の発現が有意に亢進していることを示した。それらは Th2 サイトカインである IL-4 mRNA と相関を示し、TSLP、ペリオスチンが CTCL における Th2 優位の微小環境の形成に寄与していることが示唆された。
2. CTCL 患者病変皮膚由来線維芽細胞と健常皮膚由来線維芽細胞を IL-4 または IL-13 で刺激し、ペリオスチンの産生を比較した。ペリオスチン mRNA、培養上清中のペリオスチンタンパクがいずれも前者で有意に亢進していることを示した。さらに、CTCL 患者血清では健常者と比較し、ペリオスチンタンパクが有意に高いことを示し、病勢マーカーである LDH、CCL17 との相関を示した。
3. ヒト CTCL 細胞株である Hut78 細胞と MJ 細胞、及びセザリ－症候群患者の末梢血中腫瘍細胞に TSLP 受容体が発現していることを明らかにし、TSLP の刺激によって IL-4、IL-13 の産生の増加、さらに腫瘍細胞の生存と増殖が亢進することを示した。
4. 抗 TSLP 抗体は、in vivo において、TSLP 受容体を発現しているマウス T 細胞リンパ腫細胞株 EL-4 細胞と MBL-2 細胞による腫瘍形成を抑制した。

以上、本論文は CTCL において、TSLP が腫瘍に有利な Th2 型の微小環境を誘導するとともに、直接的に CTCL 腫瘍細胞の生存と増殖を促進させることを明らかにしたものである。TSLP が CTCL の病態形成に深く関与していることを示し、今後の新たな治療標的になり得ると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。