

審査の結果の要旨

氏名 岡 知徳

本研究は、乾癬の病態形成において、CXCL17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. 乾癬患者病変部皮膚では健常皮膚と比較し、CXCL17 mRNAの発現が有意に亢進していることを示した。免疫染色でも乾癬病変部皮膚の表皮においてCXCL17の発現が亢進していることを示した。

2. 表皮角化細胞の cell line である HaCaT と正常表皮角化細胞を IFN- γ 、IL-4、TNF- α 、IL-17A、IL-22 で刺激し、CXCL17 の mRNA の発現の変化を確認した。IFN- γ 刺激により HaCaT、正常表皮角化細胞の CXCL17 の mRNA 発現が亢進し、正常表皮角化細胞では培養上清中の CXCL17 タンパク濃度が上昇することを示した。

3. イミキモド誘発乾癬様皮膚炎において Vehicle 外用群と比べて CXCL17 の mRNA 発現が亢進していることを示した。イミキモド誘発乾癬様皮膚炎でイミキモド外用前に recombinant CXCL17 protein を皮下注すると PBS 皮下注群と比べて耳の厚さの変化が減弱し、浸潤する炎症細胞数が低下し、乾癬関連炎症性サイトカインの mRNA の発現が低下することを示した。CXCL17 投与と同時に Foxp3、IL-10、Arginase 1 の mRNA 発現は亢進することを示した。

4. イミキモド誘発乾癬様皮膚炎において CXCL17 を投与すると、皮膚に浸潤する制御性 T 細胞(regulatory T cells: Treg)と骨髄由来免疫抑制細胞(myeloid-derived suppressor cells: MDSC) の数が上昇することを蛍光免疫染色とフローサイトメトリーで示した。

5. 脾臓より単離した MDSC を用いた解析で、MDSC は CXCL17 の受容体である GPR35 を発現し、chemotaxis assay で CXCL17 に濃度依存的に遊走されることを示した。一方で Treg は GPR35 を発現せず、chemotaxis assay で CXCL17 に遊走されないことを示した。

6. イミキモド誘発乾癬様皮膚炎において CXCL17 を投与すると同時に抗 CCL4 抗体、抗 CCL5 抗体を投与すると CXCL17 の効果がブロックされることを示した。

以上、本論文はイミキモド誘発乾癬様皮膚炎において、CXCL17 が IFN- γ 刺激で表皮角化細胞から産生され、直接的に MDSC を誘導し、CCL4 や CCL5 を介して Treg を誘導することで皮膚炎を抑制する役割を果たしていることを明らかにしたものである。CXCL17 が乾癬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。