

審査の結果の要旨

氏名 三井 彩

本研究は乾癬における細胞接着分子 ICAM-1 および L セレクチンの役割を明らかにするため、イミキモドをマウスに外用し乾癬様皮疹を誘発させる方法にて臨床、組織学的に検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 野生型、ICAM-1 欠損マウス、L セレクチン欠損マウス、L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスの剃毛した背部皮膚および右耳に、6 日間連続してイミキモドを外用し、皮疹の重症度、浮腫による耳の厚さ、表皮肥厚の程度について比較検討した結果、臨床的に ICAM-1 欠損マウスおよび L セレクチン欠損マウスでは野生型と比べ軽症であったが、L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスでは野生型より重症であり、耳の厚さも厚くなり、組織学的に表皮も肥厚していた。
2. 浸潤細胞数は、野生型と比較し ICAM-1 欠損マウスおよび L セレクチン欠損マウスで減少していたのに対し、L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスでは増加していた。イミキモド外用 3 日目の皮膚の MHC-class II 陽性抗原提示細胞および CD3 陽性 T 細胞の数の比較では、MHC-class II 陽性細胞数は野生型と比較し、ICAM-1 欠損マウスで減少、L セレクチン欠損マウスとは差がなく、L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスでは増加していた。CD3 陽性 T 細胞数は、ICAM-1 欠損マウスと L セレクチン欠損マウスでは減少していたが、L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスでは野生型と差はなかった。
3. 乾癬の悪化に関わる IL-17A, IL-23, TNF α の皮膚での発現を調べるため、イミキモド外用 2 日目および 4 日目のマウス背部の皮膚から単離した mRNA を用いて、リアルタイム PCR を行った。2 日目において、IL-17A の発現は ICAM-1 欠損マウスと L セレクチン欠損マウスで野生型と比較し低下しており、L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスと野生型の間に差はなかった。しかし 4 日目では、L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスでの IL-17A の発現は増加していた。IL-23, TNF α についても、4 日目で L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスで野生型と比較し増加がみられた。乾癬患者の皮膚における IL-23 と TNF α の主な産生細胞は抗原提示細胞であることがわかっており、この結果は、イミキモド外用 3 日後の L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスの皮膚で MHC-class II 陽性細胞が増加していたことと合致した。また IL-23 および TNF α の発現増加に加え、IL-17A の発現が L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスにおける乾癬様皮疹の悪化に関与していると考えられた。
4. L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスで総浸潤細胞数、抗原提示細胞数の増加が、他の細胞接着分子の代償性の発現増加によって生じているか検討するため、イミキモド外用 4 日目の皮膚での E セレクチン、ESL-1、P セレクチン、PSGL-1 の mRNA レベルでの発現をリアルタイム PCR 法にて比較検討した。野生型と比較し、イミキモド外用後の皮膚では E セレクチン

ン、ESL-1 の mRNA 発現が増加した。P セレクチン、PSGL-1 の発現に野生型と差はなかった。この結果、ICAM-1 および L セレクチンが同時に欠損した状態でイミキモドを外用すると、E セレクチンおよび ESL-1 の代償的な発現増加がみられることがわかった。さらに、イミキモド外用 2 日目の皮膚での E セレクチン陽性細胞数を検討したところ、L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスで他のマウスと比べ増加しており、リアルタイム PCR の結果と合致した。

5. E セレクチンおよび ESL-1 の発現増加が L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスでのイミキモド誘発性乾癬様皮疹の増悪に関与していることを検討するため、200 μ g の抗 E セレクチン抗体あるいはコントロール IgG 抗体をイミキモド外用 1 日前と 3 日目に腹腔内投与した。コントロール IgG 抗体を投与したマウスと比較し、抗 E セレクチン抗体を投与したマウスでイミキモド外用 6 日目の臨床所見の改善がみられたため、イミキモド誘発性乾癬様皮疹の悪化に E セレクチンが関与していることが示された。
6. イミキモド誘発性乾癬様皮疹に対する抗 TNF α 抗体の効果をみるため、200 μ g の抗 TNF α 抗体あるいはコントロール IgG 抗体を、イミキモド外用 1 日前と 3 日目に腹腔内投与した。抗 TNF α 抗体投与により、野生型、ICAM-1 欠損マウス、L セレクチン欠損マウスではほぼ皮疹が消失したが、L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスでは皮疹が残存した。抗 TNF α 抗体を 400 μ g に増量したところ皮疹は改善したことから、L セレクチン/ICAM-1 欠損マウスの皮疹は、野生型の倍量の抗 TNF α 抗体が必要な難治な皮疹となっていることが示された。

以上、本論文は、乾癬の治療として同時に複数の細胞接着分子を阻害することで他の分子の代償的増加を生じ、かえって皮疹の悪化を惹起させる可能性のあることを示した他、乾癬の治療法として抗 L セレクチン抗体が有効である可能性について示し、乾癬の病態解明および新たな治療法の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。