

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 市村 洋平

本研究はI型インターフェロンやinterleukin (IL)-12産生において重要な役割を果たし、T helper (Th)1型反応を誘導すると考えられている転写因子interferon regulatory factor (IRF)5の接触皮膚炎における意義を検討するために行われた。具体的には、野生型マウスとIRF5欠損マウスを用いた検討により行われ、下記の結果を得ている。

1. IRF5欠損マウスではTh1型反応が主体の2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB)を用いた接触皮膚炎が減弱していた。一方で、IRF5欠損マウスではTh2型反応が主体のfluorescein isothiocyanate (FITC)を用いた接触皮膚炎が増強していた。更にIRF5欠損マウス耳介組織ではDNFBによる接触皮膚炎においてはTh1サイトカインであるinterferon (IFN)- γ mRNA発現が低下し、FITCによる接触皮膚炎においてはTh2サイトカインであるIL-4 mRNA発現が亢進しており、転写因子IRF5がTh1/Th2バランスを調節することが示唆された。
2. 接触皮膚炎は感作相と惹起相の異なる2相からなる免疫反応である。IRF5欠損マウスでみられたこれらの異常が感作相と惹起相のいずれによるものであるか、養子移入実験を用いた検討が行われた。するとIRF5の欠損に伴う接触皮膚炎の反応異常は、レシピエントにおけるIRF5欠損には依存せず、ドナーにおけるIRF5の欠損に依存していることから、IRF5欠損により生じるTh1型接触皮膚炎反応の減弱と、Th2型接触皮膚炎反応の増強は感作相での異常に起因することが示唆された。
3. 接触皮膚炎の感作相では樹状細胞 (dendritic cell; DC)の存在が重要である。次に転写因子IRF5の欠損がDCに及ぼす影響につき、検討が行われた。IRF5を欠損しても表皮DC数や、抗原取り込み能もしくは遊走能に影響を及ぼさないことが示唆された。
4. 更にIRF5を欠損した鼠径および腋窩リンパ節由来細胞が抗原特異的T細胞に与える影響についてin vitroでの評価が行われた。すると、IRF5を欠損した鼠径および腋窩リンパ節はTh1型反応下で細胞分裂能は低下し、Th2型反応下で増加がみられた。更に鼠径および腋窩リンパ節に存在するDCを単離し、抗原特異的T細胞との間で共培養を行うと、Th1型反応下ではIFN- γ mRNA発現は低下し、Th2型反応下ではIL-4 mRNA発現は亢進しており、IRF5欠損による接触皮膚炎反応の異常はDCに起因することが示唆された。
5. Th1型反応ではDCから産生されるIL-12により、ナイーブT細胞がTh1細胞へと分化する。またIRF5はIL-12遺伝子のプロモーター領域に結合し、IL-12産生を促進することに着目し、IRF5欠損したDC内でのIL-12産生につき検討が行われた。実際にIRF5を欠損したDC内でのIL-12産生は野生型と比較し低下しており、IRF5欠損に伴うTh1型接触皮膚炎反応の異常はDC内でのIL-12産生低下に伴うことが示唆された。
6. 近年選択的にTh2型反応を誘導するDCのサブセットとしてのmacrophage galactose-type

C-type lectin 2 (MGL2)陽性programmed cell death ligand 2 (PDL2)陽性cluster of differentiation (CD)103陰性真皮樹状細胞(dermal dendritic cell; dDC)の存在と、網羅的遺伝子発現解析により本DCにおいて転写因子IRF4がその発現調節を担うことが報告されている。またIRF4はmyeloid differentiation factor 88におけるIRF5結合部位に直接的に結合し、IRF5との間で競合的な作用を有することが知られている。これに基づき、IRF5を欠損したDCにおいてIRF4の発現の検討がなされ、野生型と比較し、IRF5欠損DCではIRF4 mRNA発現の亢進がみられた。更に鼠径および腋窩リンパ節におけるMGL2陽性PDL2陽性CD103陰性dDCの割合の検討がなされ、野生型と比較しIRF5を欠損した鼠径および腋窩リンパ節における本DCの割合が増加しており、IRF5欠損に伴うTh2型接触皮膚炎反応の異常はIRF5欠損に伴い、MGL2陽性PDL2陽性CD103陰性dDCの割合を調節することに伴うことが示唆された。

以上、本論文は DC における IRF5 の発現低下が接触皮膚炎の病態成立に重要な役割を果たしうることがマウスモデルを用いて示された。本研究はこれまで明らかでなかった Th1 型反応と Th2 型反応とを調節する可能性を本転写因子が有しているという示唆を与える点で画期的と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。