

〔課程-2〕

審査の結果の要旨

氏名 森村 壮志

本研究は乾癬における CX3CL1/CX3CR1 の役割を明らかにするため、イミキモド誘発型乾癬マウスモデルを用いて解析をし、以下の結果を得ている。

1. イミキモド誘発型乾癬マウスモデルにおいて、CX3CR1<sup>-/-</sup>マウスでは野生型マウスと比較して、6 日目の乾癬様皮膚炎症状は減弱して耳の厚さは 4 日目以降から有意に減少していた。
2. CX3CR1<sup>-/-</sup>マウスでは野生型マウスと比較して、刺激した耳では乾癬の病態に関与する IL-12/IL-23p40、IL-23p19、IL-12p35、IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  の産生が有意に減少していた。
3. CX3CR1<sup>-/-</sup>マウスから採取した腹腔マクロファージは、野生型マウスと比較して IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  の産生が有意に減少していた。浸潤している腹腔マクロファージの数も CX3CR1<sup>-/-</sup>マウスの方が有意に減少していた。
4. 野生型マウスの腹腔マクロファージに CX3CL1 の刺激を与えたら、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  の産生が抑制された。CX3CL1 は直接サイトカインの産生に関わっていないことがわかった。
5. CX3CR1<sup>-/-</sup>マウスでは野生型マウスと比較し、M2 マクロファージの浸潤が有意に多かった。CX3CR1 欠損では、M2 マクロファージが優位になり、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  の産生が減少して乾癬様皮膚炎を減弱させると考えた。
6. CX3CL1/CX3CR1 の系は直接サイトカインを産生させて乾癬様皮膚炎を引き起こすのではなく、M1/M2 マクロファージの分布に関与することによって乾癬様皮膚炎を引き起こすと考えられた。

以上、本論文はイミキモド誘発型乾癬マウスモデルにおいて CX3CR1 欠損が M2 マクロファージを優位に浸潤させ、乾癬様皮膚炎の減弱を引き起こしたことを明らかにした。本研究は CX3CL1/CX3CR1 が乾癬にとって重要であることを初めて報告し、乾癬の病態の解明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。