

京都大学	博士(医 学)	氏 名	中 嶋 千 紗
論文題目	Basophils regulate the recruitment of eosinophils in a murine model of irritant contact dermatitis (マウス刺激性接触皮膚炎モデルにおいて、好塩基球は好酸球浸潤を調節する)		
(論文内容の要旨)			
皮膚炎の病変部には好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球などの炎症細胞の浸潤が認められる。近年、皮膚炎を始めとするヒト皮膚疾患で好塩基球が好酸球と共存していることが報告されている。しかしながら皮膚炎の病態形成における好酸球と好塩基球の関係性や役割については依然不明である。そこで、クロトンオイルによるマウス刺激性皮膚炎モデルを用いて本課題の検証を行った。 まず初めに、好酸球の存在しないΔdblGATA マウスでは、刺激性皮膚炎は著明に減弱し、好酸球の過剰発現している IL-5 トランスジェニックマウスでは刺激性皮膚炎は著明に増強していた。このことより、刺激性皮膚炎において好酸球が重要な役割を果たしていることが示唆された。また抗酸化剤である N アセチル L システインを投与すると、その反応は抑制されることより、刺激性皮膚炎の形成に ROS が関与していることが示唆された。 この刺激性皮膚炎マウスモデルの病変部に好酸球と好塩基球が共存していることを免疫染色にて明らかとした。また、クロトンオイルの塗布後は好塩基球浸潤が好酸球浸潤に先行することが解った。さらに in vivo で抗 FcεR1 抗体を用い、好塩基球を除去すると、皮膚への好酸球浸潤は減弱した。同様の結果が、ジフテリアトキシン投与により好塩基球を除去した好塩基球除去モデルマウス (Bas TRECK トランスジェニックマウス) においても認められた。これらのことより、好塩基球が好酸球の皮膚浸潤を促進していることが示唆された。 続いて好塩基球による好酸球の走化性や活性化への影響を in vitro にて検討した。骨髄由来好塩基球を作成し好酸球と共培養を行うと、好酸球の活性化マーカーである CD69、CD86、ICAM-1 の発現が上昇した。また、IL-3 存在下において、好塩基球は好酸球の走化因子の一つである RANTES/CCL5 を産生していた。さらにチャンバーを用いたケモタキシスの実験では、骨髄由来好塩基球を下側においた時には、好酸球の走化性を促進した。 刺激性皮膚炎の炎症局所において、好酸球の主要な走化性因子の一つである Eotaxin/CCL11 は産生されているにもかかわらず、この in vitro のケモタキシスの際には Eotaxin/CCL11 を産生していないことが分かった。			

そこで、真皮に豊富に存在する線維芽細胞が Eotaxin/CCL11 を産生することが既に報告されていることから、線維芽細胞と好塩基球の関係性に注目することとした。マウス胎仔由来線維芽細胞を作成し、骨髄由来好塩基球と共培養を行ったところ、RANTES/CCL5 と Eotaxin/CCL11 の産生を見出した。その反応は抗 TNF-α 中和抗体および抗 IL-4 中和抗体により阻害されることがわかった。さらに、骨髄由来好塩基球と胎仔由来線維芽細胞を共培養した上清を用いケモタキシスを行うと、好酸球の走化性の亢進を認めた。以上より、好塩基球が皮膚への好酸球の浸潤と活性化に線維芽細胞と協調して関与していることが示唆された。
以上のことから、好塩基球が線維芽細胞とともに好酸球の走化性を促進し、皮膚炎症の形成に重要な役割を担っていることが示唆された。
(論文審査の結果の要旨)
本研究は、マウスモデルにおいて好酸球や好塩基球が刺激性皮膚炎の形成に重要な役割を果たすことを解明した。In vivo において、刺激性皮膚炎の炎症局所部位には好酸球と好塩基球が共存することや、炎症局所部位への好塩基球浸潤が好酸球浸潤に先行することを明らかにした。また、中和抗体やジフテリアトキシン投与により好塩基球を特異的に除去した状態で刺激性皮膚炎を起こすと好酸球の皮膚浸潤が減弱することより、好塩基球が好酸球に皮膚浸潤を促進している可能性が示唆された。また、in vitro においても、好塩基球が好酸球を活性化する作用を認め、線維芽細胞と協調し好酸球の走化に重要な二つのケモカイン（Eotaxin/CCL11、RANTES/CCL5）を産生することを見出した。
以上の研究は皮膚炎症の初期応答に関与する病態の解明に貢献し、好酸球や好塩基球をターゲットとする新規治療戦略の開発につながる可能性がある。
したがって、本論文は博士の学位論文として価値のあるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成26年5月21日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要約公開可能日： 平成 年 月 日以降