

京都大学	博士 (医学)	氏名	河野文彦
論文題目	Interferon- γ /CCR5 expression in invariant natural killer T cells and CCL5 expression in capillary veins of dermal papillae correlate with development of psoriasis vulgaris (インバリアントナチュラルキラーT細胞のインターフェロン γ /CCR5発現と真皮乳頭毛細血管のCCL5発現が尋常性乾癬の発症と相関する)		
(論文内容の要旨) 尋常性乾癬の病態研究ではこれまで、T細胞、特にヘルパーT細胞が分泌するIFN- γ 等のサイトカインの研究が中心であった。ナチュラルキラーT(NKT)細胞の関与については十分に解明されていない。NKT細胞の中で、インバリアントタイプのNKT細胞(iNKT細胞)は、V α 24陽性で、IFN- γ やIL-4などのサイトカインを産生し、感染のコントロール、炎症性腸疾患、移植寛容や拒絶、自然流産、糖尿病の抑制、アレルギー性疾患の調節への関与が報告されている。今回、尋常性乾癬におけるiNKT細胞の病態への関与について研究を行った。 尋常性乾癬と診断された17症例と比較対照群として17症例のアトピー性皮膚炎の皮膚生検標本を用い、iNKT細胞が産生するサイトカインと病理組織学的変化についての関係を調べた。生検標本はパラフィン包埋されたものを免疫染色した。尋常性乾癬の病理組織学的所見の特徴である、表皮の厚さ、表皮内のアポトーシス、錯角化、リンパ球や好中球の浸潤、真皮乳頭の毛細血管拡張についてiNKT細胞との相関を検討した。特にiNKT細胞においてCCR5の発現は、iNKT細胞でのサイトカイン産生をIL-4からIFN- γ に変換することに関わっているとの報告があるため、iNKT細胞におけるIL-4, IFN- γ , CCR5の発現について検討した。 尋常性乾癬では真皮乳頭部分にiNKT(CD3+ CD4+ CD56+ TCRV α 24+ CD161+)細胞の浸潤が認められ、アトピー性皮膚炎や正常皮膚より有意に多く認められた。IL-4陽性iNKT細胞は尋常性乾癬よりアトピー性皮膚炎の方が優勢で、一方、IFN- γ 陽性iNKT細胞はアトピー性皮膚炎より尋常性乾癬の方が優勢であった。尋常性乾癬においてIL-4陽性iNKT細胞数は表皮突起の長さや微小膿瘍の範囲の長さに関連しなかったが、IFN- γ 陽性iNKT細胞数はそれらとの相関が認められた。 一方、尋常性乾癬の病変部では、CCR5陽性のiNKT細胞がアトピー性皮膚炎や正常皮膚に比較して有意に増加すると同時に、CCL5(CCR5のリガンド)陽性となる血管内皮細胞が有意に増加していた。CCL5陽性の毛細血管数は、表皮突起の長さとの間に相関がみられ、微小膿瘍の病変のサイズとは相関がみられなかった。 以上より、IFN- γ 陽性iNKT細胞と毛細血管でのCCL5発現が尋常性乾癬の組織変化と相関することが明らかとなった。すなわちIFN- γ 陽性iNKT細胞数は、表皮突起の長さや微小膿瘍の範囲の長さと同様に相関し、CCL5陽性毛細血管数は表皮突起の長さに相関していることが示唆された。CCL5陽性の毛細血管とCCR5陽性のiNKT細胞の相互作用が、CCL5/CCR5経路を通じてIFN- γ を産生し、炎症を惹起すると考えられる。iNKT細胞の関与するこの経路が、尋常性乾癬に対する新たな治療法の標的になる可能性が期待される。			

(論文審査の結果の要旨)

乾癬の病態研究は、T細胞の機能分析の観点から主にすすめられてきた。インバリアントナチュラルキラーT細胞(iNKT細胞)が乾癬局面に出現していることが報告されているが、表皮突起の延長、微小膿瘍形成、毛細血管の蛇行などその組織学的病態への関与については不明な点が多い。今回、iNKT細胞と組織学的病態との相関について、尋常性乾癬17症例を用いて、形態定量的な研究を行った。まず、尋常性乾癬局面で正常皮膚と比較してiNKT細胞数が増加していることを確認し、IFN- γ 陽性iNKT細胞数がIL-4陽性iNKT細胞数に対して優勢であることを見出した。IFN- γ 陽性iNKT細胞数は、表皮突起の長さ・微小膿瘍の長さとの相関を示したが、IL-4陽性iNKT細胞数は相関を示さなかった。また、皮膚損傷時の修復時に働くCCR5、CCL5について検討したところ、尋常性乾癬局面で真皮乳頭のCCL5陽性毛細血管およびCCR5陽性iNKT細胞が正常皮膚に対し有意に多かった。iNKT細胞は、IFN- γ 、CCR5の発現を通じて尋常性乾癬の組織学的病態と相関があることが示唆された。

以上の研究は、尋常性乾癬におけるiNKT細胞の関与の解明に貢献し、病理診断学に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成27年7月10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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降