

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	西川 陽太郎
審 査 委 員	主 査 氏 名	下田 和武	
	副 査 氏 名	西頭 英起	
	副 査 氏 名	栗峰 潤三	
<p>アトピー性皮膚炎は、増悪、寛解を繰り返す強い瘙痒を伴う湿疹性病変を呈するアレルギー性皮膚疾患であり、皮膚バリア機能の障害と TH2 細胞優位の免疫反応が特徴である。西川らは、通常型樹状細胞 (cDCs) 欠損 (ΔCD11c^{hi}cDC) マウスの免疫状態、および耳介に活性型ビタミン D3 アナログである MC903 (calcipotriol) を塗布し発症させたアトピー性皮膚炎の病勢、皮膚細菌叢の変化を検討することにより、アトピー性皮膚炎の病態制御機構における cDCs の役割を明らかにした。</p> <p>本研究で用いた ΔCD11c^{hi}cDC マウスは、cDC の欠損とともに、CD11c を強く発現する表皮ランゲルハンス細胞の欠損もみられる。形質細胞様樹状細胞 pDC は保存されている。ΔCD11c^{hi}cDC マウスでは、末梢血顆粒球の割合増加、IFN-γ、IL-4、13、17、FLT-3 ligand の産生亢進、皮膚組織の IL-4、IL-33、TARC (thymus and activation-regulated chemokine)、S100a の発現亢進、フィラグリン遺伝子の発現低下、T_H1、T_H2、T_H17 細胞の割合減少、2 型自然リンパ球 (ILC2)、IL-17 産生 3 型自然リンパ球 (ILC3) の割合増加がみられ、cDCs の欠損により、アレルギー性炎症と皮膚バリア機能の低下、アトピー性皮膚炎の発症と増悪に関わる ILC2 の増加を誘発することを示した。さらに血清 IgG、IgE の上昇、免疫組織における IgM⁺B 細胞、IgG⁺B 細胞、IgE⁺B 細胞の割合増加などの、抗体産生亢進を認めた。耳介へ MC903 塗布すると、WT マウスと比較し ΔCD11c^{hi}cDC マウスでは表皮肥厚や白血球浸潤がみられ、アトピー性皮膚炎が増悪していた。また湿疹性炎症皮膚病変における黄色ブドウ球菌の皮膚定着の亢進が認められた。</p> <p>以上の結果から、cDCs の欠損下では Flt3L 産生過剰に基づく顆粒球、B 細胞、ILC2 の増加に起因し、T_H2 応答が関与しない 2 型免疫応答を惹起することにより、皮膚炎症、皮膚バリア機能低下とこれに起因する黄色ブドウ球菌の皮膚定着が促進され、アトピー性皮膚炎の増悪化を導くことが明らかとなった。</p>			