

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	西 本 周 平
論文審査担当者	主 査	皮膚科学	天 谷 雅 行	
微生物学・免疫学	小 安 重 夫		先端医科学	河 上 裕
内科学	金 井 隆 典			
学力確認担当者：			審査委員長：小安 重夫	
			試問日：平成26年	4月 3日

(論 文 審 査 の 要 旨)

論文題名：Th17 Cells Carrying TCR Recognizing Epidermal Autoantigen Induce Psoriasis-like Skin Inflammation
(表皮自己抗原を認識するT細胞受容体を有するTh17細胞は乾癬様皮膚炎を誘導する)

乾癬の病態にTh17細胞の関与が知られているが認識抗原は不明である。本研究では、自己表皮抗原特異的Th17細胞として、天疱瘡抗原デスモグレイン3 (desmoglein3: Dsg3) 特異的Th17細胞を用いて、それによる乾癬病態形成の可能性を検討した。Dsg3特異的T細胞をTh17細胞に分化誘導しRag2-/-マウスへ養子移入したところ、レシピエントマウスは乾癬様皮膚炎を呈し、乾癬と同様にIL-23, IL-17が病態形成に重要であることを示した。以上の結果から、乾癬の皮疹形成の早期に表皮抗原に対する自己反応性Th17細胞が関与する可能性が示唆された。

審査では、他の表皮抗原、たとえば、Dsg1に対するT細胞モデルでも同様の現象が生じうるか問われた。また、関連してK14-OVA/ OT-IIの系との相違点について問われた。本モデルは表皮抗原を認識する自己反応性T細胞としてDsg3特異的T細胞を用いたため、Dsg1に対するT細胞、OVAに対するT細胞でもTh17細胞によって乾癬様皮膚炎を誘導し得ることが推察されると回答された。また、OVAの系との相違点については、本モデルは内在性の自己抗原を標的として用いている点で実際の疾患と類似していると回答された。次いで、本モデルでの腸炎の有無を問われた。これに対し、本モデルではDsg3を発現しない臓器である腸管では炎症は生じず、皮膚、口蓋、食道、胃前庭部などのDsg3発現臓器特異的に炎症が生じると回答された。しかし、本モデルにおけるDsg3に対する特異性に関して、使用したDsg3特異的T細胞受容体 (TCR) トランスジェニックマウス (Dsg3H1) がRag-/- backgroundではないことから、内在性のα鎖によりTCRの特異性が変化した可能性についての指摘があり、Dsg3H1-Rag-/-マウスの使用が望ましいと指摘された。続いて、本研究で得られた知見の臨床的意義、乾癬患者からT細胞を単離して抗原を特定することの意義について問われた。技術的に抗原特異性を同定する方法が可能となれば、病変部からT細胞を単離し、T細胞エピトープを同定することにより抗原特異的免疫抑制療法等の開発につながる可能性があるかと回答された。さらにT細胞の分化について何が関与しているのか、常在細菌叢などの関与の可能性について提案された。さらに、表皮で不全角化が起こる理由およびこの系における機序について問われた。不全角化は表皮角化細胞の増殖、ターンオーバーの亢進により生じる現象である。乾癬では複数のサイトカインが関与し、特にIL-22が表皮角化細胞の増殖に関与していると考えられている。本モデルにおいても表皮に浸潤するT細胞のIL-22の発現が上昇していることから、IL-22により表皮角化細胞の増殖が亢進し、不全角化が生じたと考えられると回答された。

以上より、本研究では検討すべき課題を残すものの、Th17細胞へ分化した表皮抗原特異的T細胞が乾癬様皮膚炎を誘導することから、乾癬においても表皮抗原特異的な自己反応性T細胞が関与する可能性を示唆すると共にTh17細胞による乾癬動物モデルとして新規薬剤の評価に有用となる事が期待され、有意義な研究であると評価された。