

主 論 文 要 旨

報告番号

Ⓐ 乙 第

4084 号

氏 名

西 本 周 平

主 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)

(内容の要旨)

乾癬は厚い鱗屑を伴う境界明瞭な紅斑を臨床的特徴とし、不全角化、表皮肥厚、角層下の好中球浸潤、真皮乳頭部での血管拡張および炎症細胞浸潤を病理学的特徴とする慢性炎症性疾患である。慢性的な経過をとり病変部に多数のT細胞が浸潤していることや cyclosporin Aが治療に有効であるからT細胞が病原性に重要であり、発症機序として自己免疫疾患の可能性が推察されているが、自己抗原は不明である。また近年ではIL-23/IL-17経路が病原性に重要であることが分かってきた。

これまでの天疱瘡の研究から天疱瘡の自己抗原であるデスモグレイン3 (desmoglein 3: Dsg3) に対する自己反応性T細胞クローンを確立し、このクローンからT細胞がDsg3特異的T細胞受容体を有するトランスジェニックマウス (Dsg3H1) を確立してきた。Dsg3H1マウスの由来のDsg3特異的T細胞がTh1に分化した状況ではIFN- γ 依存性に interface dermatitisという天疱瘡とは異なる病態の皮膚炎が誘導されることが先行研究で明らかになった。この事は表皮抗原特異的なT細胞のThサブセットの違いにより異なる皮膚炎を誘導していることを示唆している。しかし、Dsg3特異的T細胞がTh17分化においてどのような病態が誘導されるか不明である。

本研究ではDsg3H1マウス由来のT細胞を*in vitro*においてTh17に分化誘導し、recombination activating gene 2 欠損マウス (*Rag2*^{-/-}) に移入することでTh17型皮膚炎モデルマウスの作成とその解析を行った。

Th17分化したDsg3特異的T細胞を移入した*Rag2*^{-/-} (H1 Th17) は移入2週間後より皮膚に鱗屑を付す皮膚炎を生じた。病理組織像では表皮肥厚、不全角化、角層下微小膿瘍を認め、乾癬様皮膚炎の所見を呈した。一方、野生型Th17細胞移入群およびTh1分化したDsg3特異的T細胞移入群(H1 Th1)ではこれらの所見を認めなかった。

次に本モデルマウスにおける免疫学的解析を行った。移入後のH1 Th17群のT細胞は一部にIFN- γ を産生する細胞が存在したものの、Th17型のサイトカインプロファイルを保持していた。また、H1 Th17群の表皮にはDsg3特異的T細胞および好中球浸潤を認め、qRT-PCRにて乾癬に関連するケモカイン、サイトカインなどのmRNAの発現上昇を認め、免疫組織染色にて表皮細胞内のSTAT3のリン酸化の亢進を認めた。これらは乾癬で認められる所見と同様であった。

さらに、本モデルにおいて重要なサイトカインを明らかにするため、抗IL-17抗体投与群、抗IL-12/23p40抗体投与群、isotype control投与群を比較した。Dsg3H1マウスとIFN- γ ^{-/-}マウスを交配し、Th17分化させたIFN- γ ^{-/-} Dsg3特異的T細胞移入群を作成した。抗IL-17抗体および抗IL-12/23p40抗体投与群では乾癬様皮膚炎の発症が抑制されたが、control群およびTh17分化IFN- γ ^{-/-} Dsg3特異的T細胞群では発症を認め、本モデルにおいてもヒト乾癬において認められるIL-23/IL-17経路は重要であることが確認された。

本研究より、Th17分化自己反応性T細胞を用いた本モデルは乾癬マウスモデルとしてヒト乾癬の皮膚所見、免疫学的所見を模倣しており、表皮抗原を認識するTh17細胞が乾癬を誘導する可能性を示唆した。自己反応性T細胞を用いた乾癬モデルは存在せず、本モデルは、乾癬病態の解明、新規治療方法の解明に有用なツールを提供する。