

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	足 立 剛 也
主 論 文 題 名				
Hair follicle-derived IL-7 and IL-15 mediate skin-resident memory T cell homeostasis and lymphoma (皮膚在住型メモリーT細胞の恒常性及びリンパ腫を毛嚢由来のIL-7とIL-15が制御する)				
(内容の要旨)				
<p>皮膚には多数の白血球が存在し、外来物質に対する免疫バリアとして働くが、その複雑な恒常性維持機構は未解明な点が多い。毛嚢が外的ストレスに反応してケモカインを産生し、皮膚樹状細胞の動員制御という能動的免疫機能を有していたことから、今回、皮膚に常在し迅速かつ活発な免疫応答を担うメモリーT細胞 (resident memory T cell; T_{RM}) の範疇で解析を進めた。まず、野生型マウスの皮膚をフローサイトメトリー、免疫蛍光染色による解析を行った結果、CD4⁺ T_{RM}は主に毛嚢内、毛嚢周囲に観察されたのに対し、CD8⁺ T_{RM}は毛嚢間表皮にも確認された。リンパ球欠損<i>Rag2</i>^{-/-}マウスへのT細胞養子移入の系を用いて表皮の経時的観察を行ったところ、T_{RM}が毛嚢と関連して表皮に分布する像が観察された。</p> <p>T細胞生存に特定のサイトカインが必須であることから毛嚢がその供給源である可能性を考え、セルソーターを用いて毛嚢を異なるサブセット毎に分離、リアルタイムPCRにて解析を行ったところ、実際に毛嚢漏斗部、峽部がIL-7、IL-15を優位に発現しており、T_{RM}の分布部位と一致していた。これら毛嚢由来のサイトカインの皮膚T_{RM}への影響を確認するため、毛嚢由来サイトカインの存在/非存在下に皮膚の解析を行ったところ、IL-7がCD4陽性T_{RM}とCD8陽性T_{RM}の両者の生存に、IL-15がCD8陽性T_{RM}の生存に重要であることが確認された。ハプテンを用いたアレルギー性接触皮膚炎もT細胞によって引き起こされるが、毛嚢由来のIL-7とIL-15欠損下では、接触皮膚炎症状が減弱した。</p> <p>さらに、T細胞が皮膚に局在する挙動は、皮膚のT細胞が悪性化した疾患である皮膚T細胞リンパ腫のリンパ腫細胞の挙動に非常に類似していた。そこで、腫瘍抑制遺伝子<i>Ink4a/Arf</i>^{-/-} (<i>Cdkn2a</i>^{-/-}) マウス由来のT細胞にレトロウイルスを用いてがん遺伝子<i>Myc</i>を導入する方法を用いて、新しい皮膚T細胞リンパ腫のマウスモデルを作製し、解析を行った。その結果、毛嚢由来のIL-7非存在下ではリンパ腫症状が減弱した。実際に、ヒトの皮膚T細胞リンパ腫を解析すると、毛嚢がIL-7を強く発現しており、その周囲にリンパ腫細胞が多数集まっていた。また、これらリンパ腫細胞はIL-7受容体を多く発現していることが確認され、ヒトにおいても毛嚢由来のサイトカインが皮膚T細胞リンパ腫の病態において重要な役割を担っていることが示唆された。</p> <p>以上より、毛嚢が皮膚樹状細胞の動員制御だけでなく、皮膚T細胞の恒常性維持も司る重要な免疫臓器であることが示唆された。これらの知見は、皮膚の免疫システムにおける重要なメカニズムを解明しただけでなく、今後皮膚リンパ腫やT細胞によって引き起こされる皮膚疾患の新たな治療開発戦略に寄与することが期待される。</p>				