

Mariateresa Villagomez 論文内容の要旨

主論文

Tumour necrosis factor- α but not interferon- γ is the main inducer of inducible protein-10 in skin fibroblasts from patients with atopic dermatitis
(アトピー性皮膚炎患者由来の皮膚線維芽細胞における IP-10 産生の主たる誘導因子は IFN- γ ではなく TNF- α である)

Villagomez M.T., Bae S. J., Ogawa F., Takenaka M., Katayama I.

(British Journal of Dermatology 150 巻5号 910 - 916, 2004)

長崎大学大学院医学研究科内科系専攻
(指導教授:佐藤伸一教授)

緒言

ケモカインはヘパリン結合性の小分子サイトカインのスーパーファミリーの一つであり、7回膜貫通性のGタンパク結合レセプターとの相互作用を介して様々なタイプの白血球の遊走を誘導する。ケモカインはシステイン-システインモチーフを有し、システイン残基間に存在するアミノ酸の数に応じて、CC、CXC、CX3C、Cといったサブグループに分類される。IP-10はCXCケモカインに属し、Tリンパ球の遊走を担うCXCR3レセプターを介して働く。皮膚において表皮細胞はこのケモカインの主たる産生細胞と考えられているが、その他の産生細胞については不明である。我々の研究の目的は健常者とアトピー性皮膚炎(atopic dermatitis; AD)患者から得られた皮膚線維芽細胞によってIP-10が産生されるかどうかを調べ、さらに両者の差を検討することである。

対象と方法

健常者(n=10)、AD患者(n=29)より得られた皮膚線維芽細胞を用いてIP-10の産生を解析した。また、コントロールとしてHaCaT細胞株(正常表皮細胞)を用いた。6~7回継代した線維芽細胞をTNF- α 、INF- γ 、IL-4で刺激し、RT-PCR法、ELISA法を用いてIP-10の産生を調べた。AD患者由来線維芽細胞が、健常人と異なったIP-10産生を生じた場合、この産生がAD患者の血漿中におけるIP-10のレベルと相関しているかどうかを調べるために、29例のAD患者および10例の健常人を対象にして血漿中のIP-10レベルも解析した。

結果

IP-10は表皮細胞であるHaCaT細胞のみならず、皮膚線維芽細胞からもサイトカイン刺激によって分泌されることが明らかとなった。しかしながら、皮膚線維芽細胞とHaCaT細胞からのIP-10の産生を誘導するサイトカインは異なっていた。HaCaT細胞におけるIP-10の主たる誘導分子はIFN- γ であったのに対して、線維芽細胞のそれはTNF- α であった。AD患者から得られた線維芽

細胞では健常人由来の線維芽細胞と比較して、TNF- α によって誘導される IP-10 の産生が亢進していた。さらに、血漿中では AD 患者における IP-10 レベルは正常コントロールと比較して有意に高値であった(197.5 ± 54.5 vs. 75.9 ± 9.4 pg mL $^{-1}$)。

考 察

本研究によって皮膚線維芽細胞は IP-10 の重要な産生細胞となりえ、さらに IFN- γ ではなく、TNF- α が皮膚線維芽細胞による IP-10 産生の主たる誘導分子であることが明らかとなった。近年の研究で、Th1 細胞および Th1 優位疾患と同様に Th2 細胞および Th2 優位疾患においても CXCR3 が高度に発現されていることが報告されている。さらに、IP-10 は CXCR3 を介して好酸球の遊走を誘導し、好酸球の浸潤は、様々な形態のアレルギー性疾患や寄生虫症の様な Th2 優位な炎症反応としばしば関連していることが知られている。今回の結果および過去の研究を総合すると、IP-10 は AD 患者の皮膚における好酸球と T リンパ球の遊走と活性化に対して重要なケモカインであり、AD の皮膚疾患に関与していることが示唆された。