

吉崎 歩 論文内容の要旨

主 論 文

Cell adhesion molecules regulate fibrotic process via Th1/Th2/Th17 cell balance in a bleomycin-induced scleroderma model.

邦題；細胞接着分子は Th1/Th2/Th17 細胞バランスを介して
ブレオマイシン誘発強皮症マウスモデルにおける線維化を制御する

吉崎 歩、築場広一、小村一浩、小川麻子、穂山雄一郎、室井栄治、原 肇秀、
小川文秀、竹中基、清水和宏、長谷川 稔、藤本 学、Thomas F. Tedder、佐藤伸一

The Journal of Immunology. 2010 Aug 15; 185(4): 2502-15.

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻 皮膚病態学分野
(主任指導教員：宇谷厚志教授)

緒 言

全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc) は皮膚硬化と内臓諸臓器の線維化を主徴とする自己免疫疾患で、患者の QOL および予後を著しく障害する重大な疾患である。特に内臓諸臓器の線維化として生じる間質性肺炎は約 60% の患者に認められ、重傷型の 10 年生存率は約 60% とされており、新規治療法の開発が急務である。SSc の病因は未だ解明されていないが、皮膚および内臓諸臓器の線維化は免疫機能が異常に亢進した結果もたらされると考えられているため、現在、免疫抑制剤を中心とした対症療法が行われている。しかし、このような免疫抑制剤には、大きな副作用を伴うため、たとえ疾患の改善がある程度見られたとしても、患者の QOL は著しく阻害されている。また、重症例では免疫抑制剤の投与にもかかわらず体幹の皮膚および内臓の硬化のために死亡することも多い。それゆえ、SSc の病態生理の解明とそれに基づいた新規治療のターゲットとなる分子の同定が切に望まれている。ブレオマイシン (bleomycin; BLM) 誘発 SSc モデルは皮膚硬化、肺線維症、サイトカイン産生、SSc 特異的自己抗体

産生を認め、SSc をよく模倣したモデルと考えられている。加えて、SSc 患者と同様に皮膚および肺における炎症細胞浸潤を認める。線維化の形成には局所に浸潤する白血球によって産生されるサイトカインが重要な役割を果たしていることが知られているものの、白血球が線維化の生じる組織に浸潤する分子メカニズムについては明らかではない。そこで、白血球の血管外浸潤を担う主要な細胞接着分子である L, E, P-selectin (sel), intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, および P-selectin glycoprotein ligand (PSGL)-1 の SSc における役割について、各細胞接着分子欠損マウスを用いた BLM 誘発 SSc モデルにおいて解析した。

対象と方法

L-, E-, P-sel, ICAM-1, PSGL-1 それぞれのノックアウトマウスを用いて、BLM 誘発 SSc モデルマウスを作成した。それぞれにおける皮膚硬化、肺線維化、サイトカイン産生量、および気管支肺胞洗浄液中のリンパ球サブセットに関して検討した。加えて脾臓抽出 T 細胞を用いて Th1, Th2, Th17 細胞へ分化させ、それぞれのサブセットにおける細胞接着分子の発現を検討した。それぞれの検討において、少なくとも 10 匹のマウスを用い、3 回の検討を行った。

結 果

L-sel、ICAM-1 およびその両者のノックアウトマウスでは皮膚、肺への炎症細胞浸潤、線維化ともに野生型マウスに比べ有意に抑制されており、PSGL-1、P-sel、E-sel ノックアウトマウスでは有意に亢進していた。皮膚、肺、血清中のサイトカイン産生において、L-sel、ICAM-1 およびその両者のノックアウトマウスでは Th1 偏倚を認め、PSGL-1、P-sel、E-sel ノックアウトマウスでは Th2、Th17 偏倚を認めた。気管支肺胞洗浄液中のリンパ球における検討では、L-sel、ICAM-1 およびその両者のノックアウトマウスでは Th2 細胞と Th17 細胞の減少が、P-sel、E-sel、PSGL-1 ノックアウトマウスでは Th1 細胞の減少が認められた。野生型脾臓抽出 T 細胞から分化させた Th 細胞を用いた検討では、Th1 細胞で PSGL-1 の高発現と LFA-1 の低発現が、Th2 細胞と Th17 細胞で LFA-1 の高発現と PSGL-1 の低発現が認められた。

考 察

白血球と血管内皮細胞における細胞接着分子の発現は、炎症局所における白血球の浸潤と極めて密接に関り、SSc を含む自己免疫疾患の病態形成にも大きな役割を果たしていることが考えられる。近年、Th バランスは自己免疫疾患の病態に大きく関与していることが示唆されているが、Th1, Th2, Th17 細胞の浸潤と細胞接着分子の関わりにおいて系統的に検討した研究は未だ報告がない。今回の検討では、BLM 誘発 SSc モデルマウスにおいて、Th1 細胞は主に PSGL-1 と P-sel および E-sel を介して炎症局所へ浸潤し線維化を抑制し、Th2 細胞と Th17 細胞は LFA-1 と L-sel および ICAM-1 を介して浸潤し線維化の増悪に関与していることが示唆された。

本研究は BLM 誘発 SSc モデルにおいて細胞接着分子は、Th バランスを制御することにより、密接に線維化の形成、自己抗体産生に関与していることを示しており、今後さらなる研究によって治療への応用が期待される。