

吉崎 麻子 論文内容の要旨

主 論 文

The Differential Role of L-Selectin and ICAM-1 in Th1-Type and Th2-Type Contact Hypersensitivity

邦題; Th1, Th2 型接触過敏反応における L-selectin と ICAM-1 の
異なる役割

小川麻子、吉崎歩、築場広一、小川文秀、原肇秀、室井栄治、竹中基、
清水和宏、長谷川稔、藤本学、Thomas F. Tedder、佐藤伸一

Journal of Investigative Dermatology. 2010 Feb 25; 130: 1558-1570

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

炎症部位への白血球浸潤は細胞接着分子により制御されている。細胞接着分子のひとつである L-selectin は大多数の白血球において恒常的に発現し、他の selectin ファミリーである E-selectin、P-selectin と協調的に血管内皮細胞上への白血球の捕捉に関わっている。一方、Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) は血管内皮細胞において恒常的に発現している。炎症が生じると ICAM-1 の発現は急速に亢進し、白血球上の lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1) などの $\beta 2$ インテグリンと結合することによって、白血球の血管内皮細胞への固着に関与する。これらの反応の結果、炎症局所において白血球の血管外への浸潤が誘導される。皮膚接触過敏反応 (contact hypersensitivity; CHS) はハプテンに対する T 細胞を介した皮膚の炎症反応であり、真皮を中心とした浮腫や、リンパ球などの炎症細胞浸潤を呈する。2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB) による CHS は Th1 優位、fluorescein isothiocyanate (FITC) による CHS は Th2 優位の反応が誘導されることが知られている。今回我々は、DNFB または FITC により誘導された CHS において、ヘルパー T 細胞

の血管外浸潤に関してL-selectinとICAM-1がどのような役割を担っているかを検討した。

対象と方法

L-selectinとICAM-1それぞれ、および両者の欠損マウスへDNFBまたはFITCを腹部に塗布し感作させ(day0,1)、その後耳介に再度塗布すること(day6)でCHSを誘発した。それぞれのマウスについて耳介の腫脹を経時的に計測し、組織所見、サイトカイン産生量に関して検討した。野生型マウス、および抗ICAM-1抗体を投与した野生型マウスについても同様の検討を行った。加えて、実際に血管外浸潤したリンパ球にTh1, Th2の偏りが認められるかを検討するため、野生型マウスからの脾臓抽出T細胞をTh1, Th2細胞へ分化させ、それぞれを蛍光色素でラベルしてマウスの尾静脈へ注射した後、DNFBまたはFITCでCHSを誘導し、血管外浸潤したリンパ球の検討を行った。

結 果

DNFBによって誘導されるTh1型CHSでは、L-selectin、ICAM-1いずれのノックアウトマウスにおいても耳介腫脹が抑制され、Th1サイトカインであるIFN- γ の皮膚における発現も抑制されていた。FITCにより誘導されるTh2型CHSでは、L-selectinノックアウトマウスにおいて耳介腫脹が抑制され、IL-4などのTh2サイトカインの発現も抑制されていた。一方、ICAM-1ノックアウトマウスでは、野生型よりも耳介腫脹が増悪し、IL-4などのTh2サイトカインの発現も亢進していた。抗ICAM-1抗体を投与した野生型マウスでも、ICAM-1ノックアウトマウスと同様の結果が得られた。

蛍光色素を用いた検討では、ICAM-1ノックアウトマウスおよび抗ICAM-1抗体を投与した野生型マウスでは、野生型と比べTh1型CHSにおいてTh1細胞の浸潤は抑制され、Th2細胞の浸潤は著変なかった。一方、FITCによるTh2型CHSにおいては、Th1細胞の浸潤は抑制され、Th2細胞の浸潤は亢進していた。

これらのことからL-selectinがTh1およびTh2細胞両者の浸潤に関与するのに対して、ICAM-1は主にTh1細胞の浸潤に関与していることが示唆された。

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に密接に関わっている。CHSにおけるTh1, Th2細胞の浸潤と細胞接着分子の関わりについて、Th1, Th2型両方のCHSモデルを用いて検討した報告は未だない。今回の研究にて、L-selectinはTh1型CHSではTh1細胞の、Th2型CHSではTh2細胞の浸潤に関与しており、L-selectinは局所の炎症環境に応じた特定のエフェクターT細胞の浸潤を媒介していることが示唆された。一方、ICAM-1はTh1, Th2型に関係なくCHSにおけるTh1細胞の浸潤に関与すると考えられた。局所でのサイトカインやケモカインの発現の変化がICAM-1とLFA-1の親和性を調節している可能性などもあり、メカニズムの解明には今後の更なる研究が必要である。