

# 学 位 論 文 の 要 旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態解明医学講座	氏 名	北川 敬之
<p>主論文の題名</p> <p><i>Propionibacterium acnes</i> vaccination induces regulatory T cells and Th1 immune responses and improves mouse atopic dermatitis</p> <p>主論文の要旨</p> <p>アトピー性皮膚炎(AD)はTh2型免疫反応によって特徴づけられる慢性再発性皮膚疾患である。一方、<i>Propionibacterium acnes</i> (<i>P. acnes</i>)は、嫌気性グラム陽性桿菌で健常人の皮膚常在菌であるが座瘡の原因にもなり、強力なTh1免疫反応の誘導能を持つ。臨床的にはADの軽減と共に尋常性ざ瘡が出現することがあるが、ADと尋常性ざ瘡や<i>P. acnes</i>との関係は明確には解明されていない。</p> <p>今回我々は、ADモデルマウスの1つである表皮特異的caspase-1トランスジェニックマウス(KCASP1Tg)を用い、KCASP1Tgに4週齢から10週間、週2回少量の<i>P. acnes</i>を腹腔内投与し、皮膚炎発症や炎症性サイトカインの発現に与える効果を検討した。</p> <p><i>P. acnes</i>を腹腔内投与した群(<i>P. acnes</i>-Tg)、PBS投与のKCASP1Tg、wild-type C57/BL6の3群にわけて検討した。結果、KCASP1Tg群では8週齢頃から顔面より皮膚炎と掻破行動が出現し、皮膚炎は急速に全身へと拡大した。一方、<i>P. acnes</i>-Tg群では皮膚炎は軽度で、10週齢以降皮膚炎の面積も有意に抑制された。14週齢での皮疹炎部の組織学的所見では、KCASP1Tg群では表皮、真皮の好中球、リンパ球を主体とする高度の炎症細胞浸潤がみられたが、<i>P. acnes</i>-Tg群では炎症性変化は軽度で真皮への肥満細胞の浸潤も有意に減少していた。</p> <p>14週齢時に脾臓、皮膚を採取しフローサイトメトリー及び定量的PCRを用い各群のサイトカイン産生細胞やmRNA発現を調べた。脾臓では<i>P. acnes</i>-Tg群ではIFN-<math>\gamma</math>産生T細胞がKCASP1Tgに比べ有意に増加しており、IFN-<math>\gamma</math>、IL-12、T-betのmRNA発現量も同様の増加が見られた。KCASP1Tgではwild-typeに比べIL-4のmRNA発現量の増加がみられたが、<i>P. acnes</i>ワクチンによる発現量の有意な変化はみられなかった。IL-17A産生細胞、IL-17AmRNA発現量も同様に、wild-typeに比べKCASP1Tgで有意な増加が見られたが<i>P. acnes</i>ワクチンによる変化はみられなかった。抑制性T細胞FoxP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞(nTreg)はwild-typeに比べKCASP1Tg群で軽度減少していたが、<i>P. acnes</i>ワクチン投与によって有意に増加した。TGF-<math>\beta</math>は抑制性T細胞を増加させる働きを持つが、KCASP1Tgと比較して<i>P. acnes</i>-Tg群ではTGF-<math>\beta</math>のmRNA発現量の有意な増加がみられた。IL-10<sup>+</sup>T細胞(Tr1)の産生するIL-10もADの免疫調節に働くが、IL-10のmRNA発現量は、KCASP1Tg群に比べ<i>P. acnes</i>-Tg群で有意な増加がみられた。皮膚サイトカインmRNAの解析でもTh1系、Th2系、Th17系、抑制性T細胞で脾臓と同様の傾向がみられた。</p> <p>当研究ではADを自然発症するモデルマウスにおいて、<i>P. acnes</i>ワクチンがTh1サイトカインを誘導するとともに、nTreg及びTr1の誘導と共同してADの改善に寄与していることが示唆された。<i>P. acnes</i>ワクチンを用いた免疫療法はADの有効な治療方法の一つになる可能性が考えられた。</p>			

(注) 2, 000字以内にまとめて記入すること。