

分担研究報告書

ケラチノサイト由来の炎症性サイトカインとアトピー性皮膚炎

研究分担者 浜崎 雄平 佐賀大学医学部小児科学 教授
研究協力者 山本 修一 佐賀大学医学部小児科学 講師
研究協力者 谷口 一登 佐賀大学医学部地域医療支援学 助教

研究要旨

我々は H23 および H24 年度の研究により、ヒトケラチノサイト細胞株 KERT_r では IFN- γ , TNF- α の刺激により IL-33 mRNA および蛋白発現が誘導されること、oxazolone を用いたマウス接触性皮膚炎モデルにおいて、ケラチノサイトは IL-33 を強く発現することを見出した。anti-IFN- γ 抗体および anti-TNF- α 抗体はいずれも皮膚炎を軽減することを示し、接触性皮膚炎の病態には IFN- γ および TNF- α 、ケラチノサイトが産生する IL-33 が関与していることを示した。本年度は、IL-33 がどのように接触性皮膚炎に関与しているかを明らかにするために、マウス接触性皮膚炎モデルの皮膚炎局所における好酸球を検討した。顕微鏡にて、コントロールマウスの表皮に比べ皮膚炎マウスのそれは有意に肥厚していた。anti-IL-33 抗体は表皮の肥厚を有意に抑制した。皮膚炎マウスの真皮における好酸球浸潤はコントロールマウスに比べ有意に増加していた。anti-IL-33 抗体はこれを有意に抑制した。以上より、アレルギー性接触性皮膚炎の病態に、ケラチノサイトが産生する IL-33 は真皮への好酸球浸潤を促すことにより関与していると考えられた。

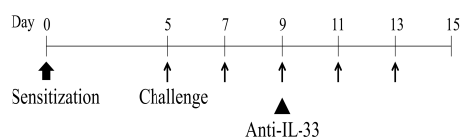
A. 研究目的

我々はこれまでに、ヒトケラチノサイトにおいて IL-1 β ファミリーに属するサイトカインの一つ IL-33 が IFN- γ , TNF- α により誘導されること、マウス接触性皮膚炎モデルの表皮では IL-33 が誘導されること、抗 IFN- γ 抗体、抗 TNF- α 抗体のみならず抗 IL-33 抗体は IL-33 発現を抑制すると同時に皮膚炎症状を軽減することを示した。以上のことは、IL-33 がアレルギー性接触性皮膚炎の病態に直接的に関与し、IFN- γ と TNF- α は IL-33 を介して関与していることを示唆する。今回の目的は IL-33 がどのように皮膚炎に関与しているかを明らかにすることである。

B. 研究方法

C57BL/6マウスを用い oxazolone (oxa.) によるアレルギー性接触性皮膚炎モデルを作成した。day 0 に 5% oxa. を腹壁に、day 5 から 2 日おきに 5 回、0.1% oxa. を耳介に反復塗布した。day 9 に抗 IL-33 抗体、またはコントロール IgG を耳介に皮下注射した (図1)。day 15 に耳介の厚さを測定後、耳介を回収、ホルマリン固定パラフィン包埋後、切片を HE 染色

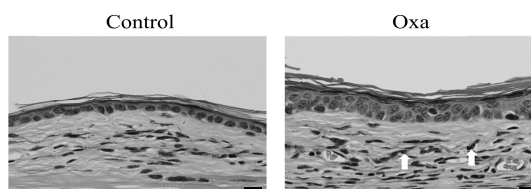
し顕微鏡下に観察した。



C. 研究結果

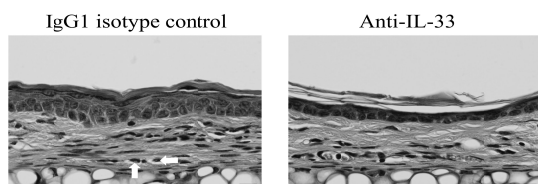
コントロールマウスの耳介と oxa. による皮膚炎モデルのそれには肉眼的な明らかな差は認めなかったが、皮膚炎モデルマウスの耳介はコントロール群のそれと比較し有意に肥厚していた。顕微鏡でも皮膚炎モデルマウスの表皮はコントロールのそれと比較し肥厚していた (図2)。

図2



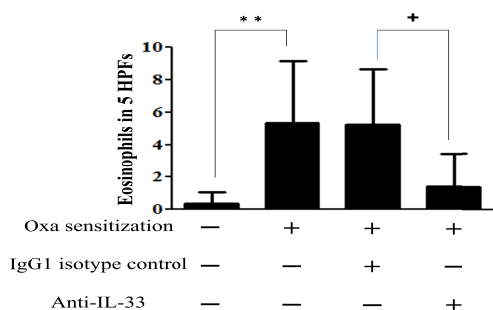
コントロールIgGを皮下注射したマウスの表皮肥厚は抑制されなかったが、抗IL-33抗体を皮下注射したマウスでは抑制された(図3)。

図3



皮膚炎モデルの真皮では有意な好酸球浸潤(白矢印)を認めた。コントロールIgGはこれを抑制しなかったが、抗IL-33抗体はこれを有意に抑制した(図4)。

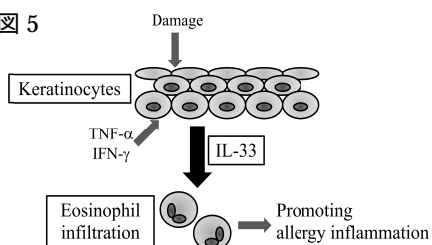
図4



D. 考察

oxa. による皮膚炎モデルでは真皮の好酸球数が有意に増加していることより、アレルギー性接触性皮膚炎の病態に好酸球が関与していると考えられる。抗IL-33抗体は耳介の肥厚を有意に抑制し、さらに真皮への好酸球浸潤も抑制した。以上よりIL-33はアレルギー性接触性皮膚炎の病態において好酸球の遊走因子として働いているように見える(図5)。しかし

図5



ながらIL-33は好酸球に対する直接的な遊走活性はないと報告されており、線維芽細胞等でIL-33により誘導されたCCL26等のケモカインが関与している可能性が考えられる。

E. 結論

アレルギー性接触性皮膚炎の病態に、ケラチサイトが産生するIL-33は真皮への好酸球浸潤を促すことにより関与していると考えられるが、詳細な機序はさらに検討の必要がある。

F. 発表論文

Taniguchi K, Yamamoto S, Hitomi E, Inada Y, Suyama Y, Sugioka T, Hamasaki Y. Interleukin 33 is induced by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in keratinocytes and contributes to allergic contact dermatitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013;23(6):428-434

Taniguchi K, Yamamoto S, Hitomi E, Inada Y, Sugioka T, Hamasaki Y. Blockade of Interleukin-33 attenuates allergic contact dermatitis in model mice: possible mechanism via eosinophil infiltration. *Clin Exp Dermatol Res* 2013;4(3):1000183