

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791068

研究課題名（和文）アトピー性皮膚炎における新規 Th サブセット Th17 及び Th22 の役割の
解明

研究課題名（英文）The role of Th17 and Th22 in the development of atopic dermatitis

研究代表者

本田 哲也 (HONDA TETSUYA)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：40452338

研究成果の概要（和文）：マウスアトピー性皮膚炎モデルに IL-17 欠損マウスを用いて、アトピー性皮膚炎における Th17 細胞の関与を検討した。IL-17 欠損マウスは皮膚炎の減弱及び抗原特異的 IgE の低下を認めた。病変部皮膚のフローサイトメトリー解析では、IL-17 産生細胞は Th17 細胞だけではなく、ガンマデルタ型 T 細胞からの産生も認められた。以上より、IL-17 はアトピー性皮膚炎病態形成に重要な役割を果たしているが、そこには Th17 及びガンマデルタ型 T 細胞が関与していることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The role of IL-17 in the development of atopic dermatitis (AD) was investigated using mouse AD model. IL-17 deficient mice were applied to the model, and showed reduced clinical symptoms and antigen-specific IgE level in the serum. In the skin IL-17 was produced not only from Th17 cells but also gamma-delta T cells. These results suggest that IL-17 play important role in the establishment of AD.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：アトピー性皮膚炎 Th17 細胞 アレルギー

1. 研究開始当初の背景

(1) アトピー性皮膚炎は従来 Th2 型細胞が病態の主体と考えられてきたが、近年アトピー性皮膚炎病変部や患者末梢血に Th17 細胞が増加していることが報告され、病態形成への関与が示唆されているが、その機能の詳細は明らかではない。

(2) また IL-22 を産生する Th22 細胞サブセットも近年同定されたが、アトピー性皮膚炎におけるその関与は明らかではない。

2. 研究の目的

(1) アトピー性皮膚炎における Th17 細胞、及び Th22 細胞の関与を検討する。

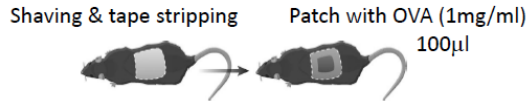
3. 研究の方法

(1) マウスアトピー性皮膚炎モデルを用い、IL-17、IL-22 の病態への影響を検討する。

(2) マウスアトピー性皮膚炎モデルとして、卵白アルブミン (OVA) の貼付による誘導を

試みた。

(3) OVA を含ませたガーゼを4日間密封貼付、3日間開放を1サイクルとし、計5サイクルの誘導を行った。



(4) Th17 細胞の関与を検討するため、IL-17 欠損マウスを同アトピー性皮膚炎モデルに適応した。

(5) 皮膚炎誘導後、皮膚炎の臨床スコア、血中の OVA 特異的 IgE の測定を行い、野生型マウスと IL-17 欠損マウスの比較を行った。

(6) 血中 IgE の測定は ELISA 法を用いた。

(7) 表皮細胞からの IL-17 産生を同定するため、表皮シートからの細胞培養をおこなった。

(8) 表皮細胞を表皮シートから作成し、PMA で刺激後、フローサイトメーターにより IL-17 産生細胞の同定を行った。

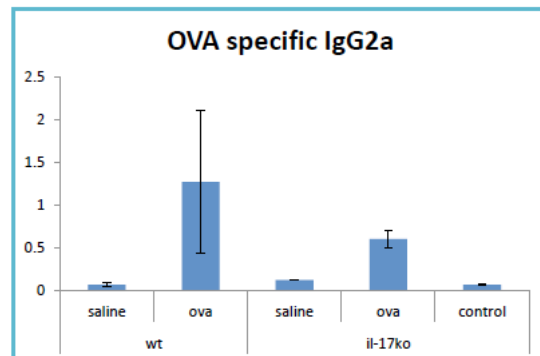
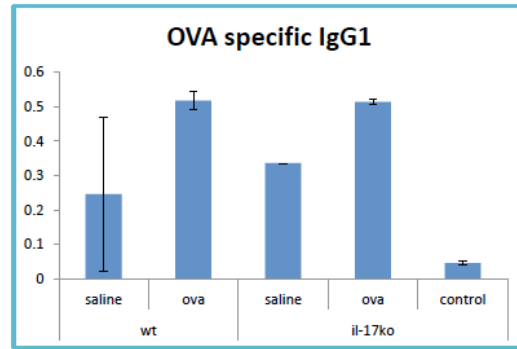
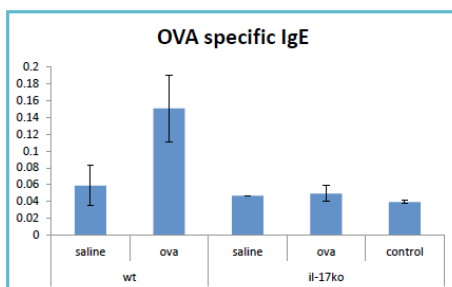
(9) IL-17 受容体の局在を調べるため、細胞を MACS にて単離し、リアルタイム PCR を行った。

4. 研究成果

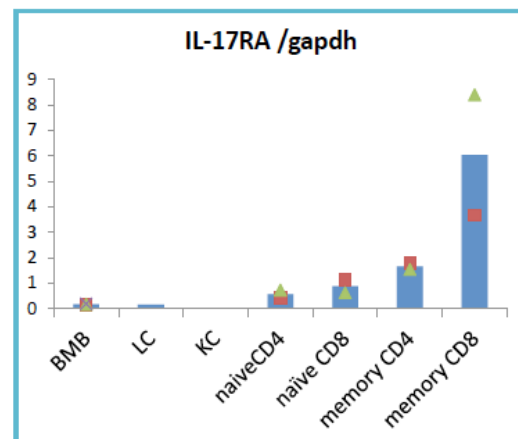
(1) OVA 貼付によるアトピー性皮膚炎モデルを用いることで、アトピー性皮膚炎に類似した皮膚炎症所見、及び OVA 特異的 IgE の誘導が認められた。

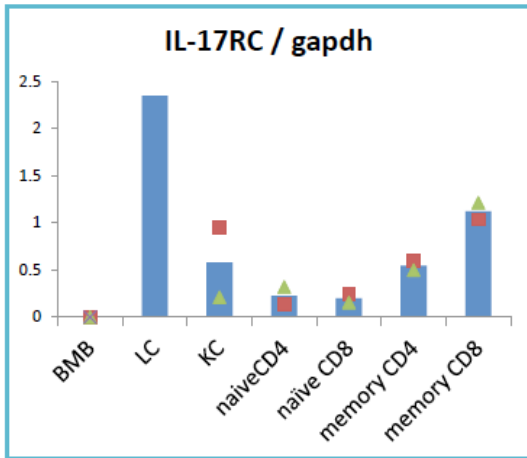
(2) IL-17 欠損マウスでは、皮膚炎症の程度が野生型マウスと比べ軽減していた。

(3) 興味深いことに、IL-17 欠損マウスでは更に、OVA 特異的 IgE の有意な低下を認めた。

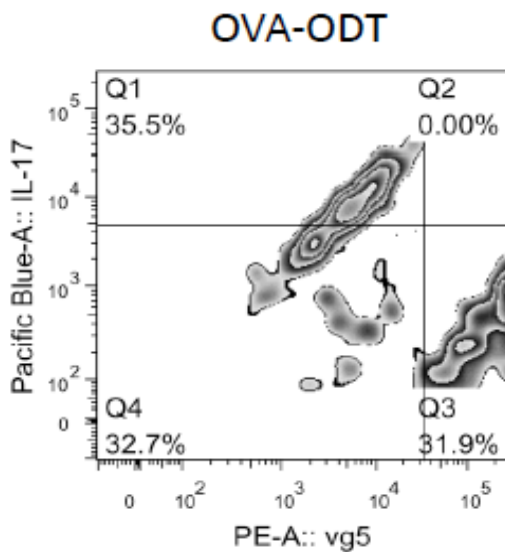


(4) IL-17 の受容体、IL-17RA 及び IL-17RC の発現をリアルタイム PCR にて確認したところ、IL-17RA は CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞に強い発現が認められた。一方、IL-17RC は皮膚ランゲルハンス細胞に強い発現が認められた。



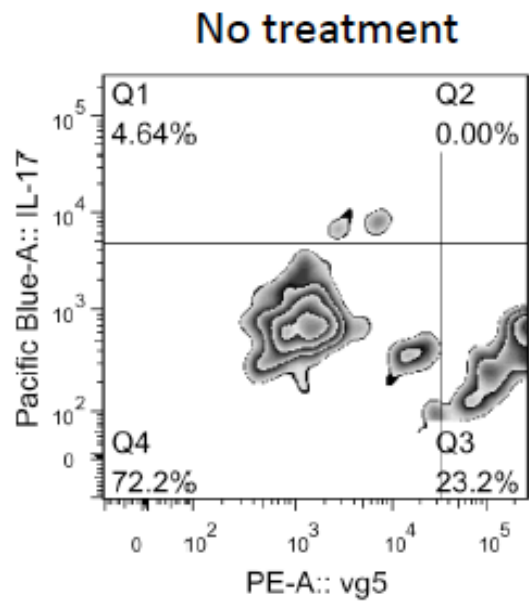
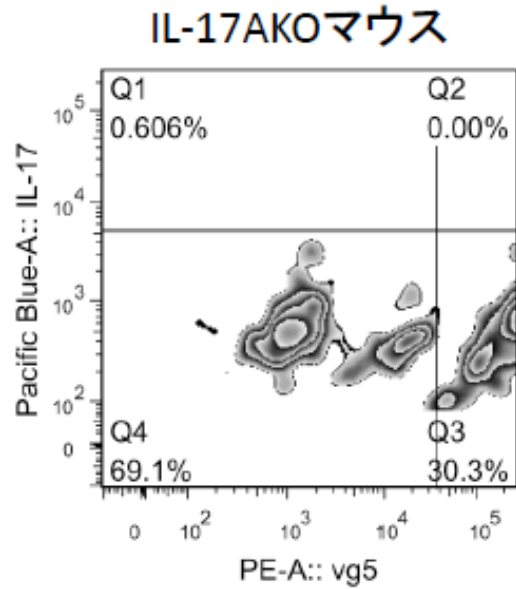


(5) 表皮における IL-17 産生細胞をフローサイトメーターで検討したところ、gamma-delta 型 T 細胞から多く IL-17 が産生されていることが確認された。



(6) IL-17 欠損マウスではこの集団は認められず、また正常部皮膚においてもこの集団は認められなかった。

(7) すなわち、アトピー性皮膚炎発症過程において、IL-17 産生をする gamma-delta 型 T 細胞が表皮細胞層に浸潤してくると考えられた。



(8) 以上の結果から、IL-17 はアトピー性皮膚炎病態形成に重要な役割を果たし、その作用ポイントとして IgE 産生誘導への関与が示唆された。

(9) また IL-17 産生のソースとして、Th17 細胞からだけではなく、gamma-delta 型 T 細胞からの産生が、病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

Honda T, Yoshiki Tokura, Yoshiki Miyachi, Kenji Kabashima

Prostanoid receptors as possible targets for anti-allergic drugs: recent advances in prostanoids on allergy and immunology
Current drug targets (2010) 11, 1605-13
URL:<http://www.benthamdirect.org/pages/content.php?CDT/2010/00000011/00000012/0012J.SGM>

Honda T, Yoshiki Miyachi, Kenji Kabashima
The role of regulatory T cells in contact hypersensitivity

Recent Patent Inflammation and Allergy Drug Discovery (2010) 4, 85-89
URL:<http://www.benthamdirect.org/pages/content.php?IAD/2010/00000004/00000002/0001IAD.SGM>

[学会発表] (計 1 件)

Honda T, Yoshiki Miyachi, Kenji Kabashima
The role of regulatory T cells in the sensitization phase of mouse contact hypersensitivity

14th International Congress of Immunology
2010 年 8 月 25 日 神戸国際会議場

:

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本田 哲也 (HONDA TETSUYA)
京都大学・医学研究科・助教

研究者番号 : 40452338