

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	感覚統合科学領域皮膚科学分野 氏名 六戸 亜希子
<p>(論文題目)</p> <p>Immunosuppressive effect of adipose-derived stromal cells on imiquimod-induced psoriasis in mice</p> <p>(イミキモド誘発乾癬モデルマウスにおける脂肪由来間質細胞の免疫抑制効果)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景】</p> <p>乾癬は代表的な慢性炎症性皮膚疾患のひとつであり、世界の人口の2～3%に生じるといわれている。臨床的には、肥厚、鱗屑を伴った角化性紅斑が頭皮、髪際部、殿部、四肢など外部からの刺激を受けやすい部位でよくみられ、乾癬患者の約10～15%は非リウマチ性関節炎(乾癬性関節炎)を合併する。これらの症状は、免疫の異常活性化が原因と考えられており、特にT helper 17(Th17)細胞やTh17細胞関連性サイトカインのinterleukin(IL)-17A, IL-22, IL-23は乾癬の病因のメカニズムにおいて重要な役割を果たしている。さらに、tumor necrosis factor(TNF)は乾癬の病変において炎症ループを維持し、IL-17A, IL-21, IL-22を産生するTh17細胞を増加させる。これらのサイトカインを標的とする生物学的製剤が乾癬の治療に有効であることが確認されている。</p> <p>間葉系幹細胞(Mesenchymal stem cells; MSCs)は幹細胞治療において最も広く使用されており、骨、脂肪、筋肉といった組織への多分化能を有する。さらに、MSCsは抗炎症作用、血管新生、表皮角化細胞の遊走促進、創傷治癒細胞のアポトーシス抑制といった特性も有する。脂肪由来間質細胞(adipose-derived stromal cells; ASCs)も抗炎症、組織再生促進などのMSCsと同様の効果を持っていると考えられており、ASCsを皮膚欠損や炎症性疾患といった皮膚疾患の治療に応用可能であると考えられている。しかしながら、乾癬治療におけるASCsの有効性は未だ研究されておらず、本研究の着想に至った。</p> <p>【目的】</p> <p>乾癬に対するASCsの治療効果を検討すること。</p> <p>【方法】</p> <p>本研究ではイミキモド誘発乾癬モデルマウスを使用した。イミキモドはToll-like receptor(TLR)7/8アゴニストであり、コンジローマ、日光角化症の外用治療薬として臨床応用されている。イミキモドをC57BL/6マウス皮膚に塗布すると乾癬様の皮疹が誘発されることが知られており、ヒトの乾癬病変と臨床的にも病理組織学的に</p>	

も相同であることから、乾癬モデルマウスとして広く使用されている。

イミキモドクリームを剃毛したマウスの背部に5日間連続塗布し、乾癬の皮疹を誘発した。イミキモド外用後、0、2、4日目にASCsもしくは対照としてPBSを同部位に皮内注射した（各群 $n = 5$ ）。6日目に同部位の皮膚と血液を採取し、IL-17A、TNF- α などの炎症因子の発現レベルをELISAとRT-qPCRにて検討した。

【結果】

イミキモド塗布3日後に、PBS投与群の皮膚には紅斑、鱗屑、皮膚の肥厚がみられた。一方、ASCs投与群の皮膚には淡い紅斑が見られるのみで、ASCsがイミキモド誘発性乾癬の発症を軽減させることが示唆された。病理組織学的にも、PBS投与群では表皮肥厚、錯角化などの乾癬に特徴的な所見が観察されたが、ASCs投与群では表皮肥厚が抑制されていた。表皮の厚さを計測することにより、ASCs群ではPBS群と比較して有意に表皮が薄いことが確認された（ $p < 0.05$ ）。

次にイミキモド誘発性の全身性の炎症を評価した。イミキモド投与群では塗布後6日目には脾腫が生じるが、ASCs投与群では脾腫が軽減する傾向が確認された。マウス血清を用いたELISA法では、乾癬の病態に関わる炎症性サイトカインであるIL-17A、TNF- α 、IL-6、IL-23いずれもが、PBS投与群に比しASCs投与群のほうが有意に低値であった。ASCsの皮膚局所投与により、サイトカイン産生が抑えられており、全身性炎症への拡大を抑制する効果が示された。また、これらの乾癬モデルマウスの病変部皮膚を用いたRT-qPCRで、IL-17AとTNF- α のmRNA発現がASCs投与群で有意に抑制されていることを示した。

【結論】

イミキモド誘発乾癬マウスモデルにおいて、ASCsが（1）乾癬の皮疹形成を抑制すること、（2）皮膚でのIL-17A、TNF- α 産生を抑制すること、（3）血清中の炎症性サイトカインを減少させること、を確認した。ASCsの皮膚局所への投与が皮膚病変のみならず全身性のサイトカイン血症をも抑制することから、皮膚病変の治療のみならず乾癬性関節炎などの皮膚外症状にも有効であることが示唆される。これらの結果は、ASCsが次世代の乾癬治療法となりうることを示唆するものである。

※1 乙の場合、○○領域○○教育研究分野にかえて、所属の○○講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。