

学位論文審査結果要旨

氏 名	西尾 大介					
論文審査委員	主査 所属	生体情報 系	病態情報 部門	近藤 寛之	⑩	
	副査 所属	障害機構 系	病態機構 部門	谷口 初美	⑩	
	副査 所属	生体情報 系	生殖生理情報 部門	蜂須賀 徹	⑩	
		系	部門		⑩	
		系	部門		⑩	

論 文 題 目

Induction of eosinophil-infiltrating drug photoallergy in mice
(好酸球浸潤型薬剤性光線過敏症のマウスでの誘導)

学位論文審査結果要旨

<目的> 薬剤の副反応のひとつである薬疹は、臨床医学だけでなく社会的にも大きな問題である。薬疹のなかに薬剤性光線過敏症があるが、これは薬剤内服に加え、日光照射によりはじめて皮疹の出現をみるという特性がある。薬剤性光線過敏症の機序には光毒性と光アレルギーがあり、多くは光アレルギーである。著者らは薬剤性光線過敏症の全く新しいマウスモデルを作成し、そのメカニズムを解析することを目的とした。

<方法> 腹部剃毛した 8 週齢 AKR/J マウスにアフロクアロン (AQ) を腹腔内投与し、2 時間後に紫外線 A (UVA) を腹部に照射した。この操作を週 2 回ずつ 10 回の感作を行い、薬剤性光線過敏症モデルを作成した。さらに感作マウスのリンパ球のサイトカインの発現解析とリンパ球移入による感作、また惹起した皮膚局所でのケモカイン発現解析など、病態生理の解析を行った。

<結果> 処置マウスの皮膚から薬剤性光線過敏症に合致する病理所見が得られた。病態生理としては、CD4 陽性細胞を中心としたリンパ節細胞が感作に関与し、感作リンパ節細胞は IL-4 を発現し Th2 細胞の関与が示された。惹起に際し CCL24 を介して好酸球浸潤が起こることが示された。

<考察および結論> AQ+UVA により薬剤性光線過敏性皮膚炎を誘発しえた。さらに、感作の成立には複数回の感作が必要であり、光アレルギー性であることを確認した。病理および免疫学的検討から本モデルは好酸球浸潤型の病理機序によって生じることが明らかとなった。

本研究では、全く新しい手法により好酸球浸潤型の薬剤性光線過敏性皮膚炎マウスモデルを作成することに成功し、その病理学的機序の解明を行った。本研究により皮膚アレルギー疾患の病態解明や治療法の創出が期待される。この成果は産業医学の観点からも重要であり、本学の学位論文として適格であると判断した。

平成
年 月 日

氏 名	西尾 大介
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	
Induction of eosinophil-infiltrating drug photoallergy in mice (好酸球浸潤型薬剤性光線過敏症のマウスでの誘導)	
論文要旨	
<p>研究の目的：薬剤の副反応のひとつである薬疹は、臨床医学的のみならず社会的にも大きな問題となっている。薬疹には多種の異なったタイプがあるが、薬剤性光線過敏症は薬剤内服に加えて、日光照射によりはじめて皮疹の出現をみるという特殊性を有している。薬剤性光線過敏症は光毒性で生じるものと光アレルギー性で生じるものがあるが、多くは後者の機序による。我々は新たな薬剤性光線過敏症のマウスモデルを作成し、その光アレルギーのメカニズムを解析した。</p> <p>方法：1、腹部剃毛した 8 週齢 AKR/J および BALB/c マウスに代表的な光感作性薬剤のアフロクアロン (AQ) を腹腔内投与し、その 2 時間後に紫外線 A (UVA) を腹部に照射した。この操作を週 2 回ずつ行い感作した。感作後のマウス剃毛腹部に AQ を皮下投与し同部に UVA 照射を行って惹起を行い、その 2 日後に同部皮膚を採取して組織学的変化を観察した。2、感作したマウスを用いて AQ+UVA、別の光感作性薬剤エノキサシン+UVA、AQ 単独、UVA 単独でそれぞれ惹起し、皮膚組織を観察した。3、感作したマウスのリンパ節および脾細胞を採取し、全細胞あるいは CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞を未処置マウスに移入し、惹起後の皮膚組織を観察した。4、感作したマウスのリンパ節細胞を 72 時間培養し、培養上清中のサイトカイン IFN-γ・IL-4・IL-5 を ELISA にて測定した。5、惹起した皮膚におけるケモカイン発現、好酸球ケモカイン CCL24 と CCL5、Th1 ケモカインである CXCL10 と CXCL9、Th2 ケモカインである CCL17 と CCL22 を real-time PCR にて測定した。</p> <p>結果：1、AKR/J マウスにおいて 10 回感作後より惹起部の真皮および皮下組織に顕著なリンパ球・好酸球浸潤を認めた。BALB/c マウスでは同様の反応を認めなかった。2、AQ+UVA のマウスのみ皮膚の炎症が惹起された。3、感作したマウスのリンパ節細胞を移入した未処置マウスにおいて、感作したマウスと同様の皮膚変化を惹起することができた。全細胞および CD4 陽性細胞のみ移入したマウスで著明な炎症が惹起されたが、CD8 陽性細胞のみ移入したマウスでも軽度惹起しえた。4、感作マウスのリンパ節細胞の培養上清では IFN-γ、IL-5 は濃度増加を認めなかったが、IL-4 は高濃度となっていた。5、CCL24 の表出が亢進していたが CCL5 は微増であり、Th2 ケモカイン発現もやや亢進していた。</p> <p>考察：AQ+UVA により好酸球浸潤型の薬剤性光線過敏性皮膚炎を誘発しえた。感作の成立には複数回の感作が必要であり、光アレルギー性であることを確認した。AKR/J マウスのみ反応を認め、系統差があることを確認した。惹起には薬剤と紫外線両方が必要であり、抗原特異的であることを確認した。リンパ節細胞が感作に関与しており、CD4 陽性細胞がその中心となっている可能性が示唆された。感作リンパ節細胞は IL-4 を多く産生しており、Th2 細胞がこの反応に関与していることが示唆された。惹起に際して CCL24 を介して好酸球浸潤が起こることが示唆された。</p> <p>結語：好酸球浸潤型の薬剤性光線過敏症モデルマウスを作成した。AQ と UVA は抗原特異的な Th2 優位の光アレルギー反応を誘導し、惹起に際して真皮線維芽細胞が CCL24 を産生し好酸球浸潤をもたらすことが示唆された。</p>	