

氏名(本籍)	ないとうゆきこ	内藤至子(三重県)
学位の種類	医学博士	
学位記番号	博甲第899号	
学位授与年月日	平成3年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当	
審査研究科	医学研究科	
学位論文題目	ケラチノサイトのHLA-DR抗原およびICAM-1の発現に於ける インターフェロンの作用 (Dissertation形式)	
主査	筑波大学教授	医学博士 眞崎知生
副査	筑波大学教授	医学博士 阿部 帥
副査	筑波大学教授	医学博士 小磯謙吉
副査	筑波大学教授	医学博士 添田周吾
副査	筑波大学助教授	医学博士 森 尚義

論 文 の 要 旨

(目的)

炎症性皮膚疾患で、真皮にT細胞の強い浸潤を伴うような場合、その部位の表皮ケラチノサイトにHLA-DR抗原が発現されていることが知られている。これは、真皮に浸潤したT細胞から放出されるインターフェロン(IFN) γ の刺激をうけて、ケラチノサイトが合成したものであると考えられている。また、ケラチノサイトをIFN γ で処理すると、リンパ球接着因子、ICAM-1、がその細胞に発現され、ケラチノサイトはリンパ球と結合するようになる。従って、ケラチノサイトにおけるHLA-DR抗原やICAM-1の発現と、その抑制機構の解明は、これらの皮膚疾患の制御に重要な手がかりを与えるものと思われる。

一方、皮膚の主たる構成細胞であるケラチノサイトは様々なサイトカインを産生することが知られているが、そのひとつにType I IFNがある。特に、皮膚の炎症の場においてもType I IFNが存在することがわかっているが、その役割については明確に示されていない。そこでType I IFNが皮膚の炎症の場で、Type II IFNであるIFN γ によるHLA-DR抗原やICAM-1の発現作用に何かの影響を及ぼすか否かについての検討を行うことを目的とした。

(方法と結果)

ヒトケラチノサイト由来A431細胞を用い、IFN γ により誘導されるこれらの抗原の発現量に対するType I IFNの影響をELISA法によって調べた。

A431細胞をIFN γ で24時間処理するとその細胞にHLA-DR抗原の発現が誘導されたが、

Type I IFN を IFN- γ と同時に加えると、HLA-DR 抗原の発現は用量依存性に Type I IFN によって抑制された。また、この抑制は Type I IFN による前処理あるいは IFN- γ との同時処理の場合のみに起こり、後処理では認められなかった。更に、DR α 鎖プローブを用いたノーザンブロット法により、Type I IFN は IFN- γ による HLA-DR mRNA の細胞内発現を抑制することが明らかとなった。また IFN- γ による HLA-DR 抗原の発現およびその mRNA の誘導はプロテインキナーゼ C 阻害物質によって抑制されることがわかった。

一方、A431細胞を IFN- γ で24時間処理すると、その細胞膜表面に HLA-DR 抗原と同時に ICAM-1 の発現が増強されたが、この ICAM-1 発現の誘導はプロテインキナーゼ C 阻害物質によっては抑制されなかった。また Type I IFN は、この ICAM-1 の発現を用量依存性に抑制した。この抑制様式は IFN- γ による HLA-DR 抗原発現における Type I IFN による抑制様式と同様で、Type I IFN による前処理、あるいは IFN- γ との同時処理の場合のみに観察され、後処理においては認められなかった。従って IFN- γ による ICAM-1 の発現の Type I IFN による抑制も、ICAM-1 発現の誘導期において働くものと考えられた。また、これらの結果により、Type I IFN は、プロテインキナーゼ C の関与の有無に関わらず、幅広く IFN- γ によるケラチノサイトの反応を抑制するものと考えられた。

以上のことから、Type I IFN は、ケラチノサイトと T 細胞の間の免疫反応を抑制する因子として、炎症局所において重要な働きを有しているものと考えられると結論された。

審 査 の 要 旨

本論文は皮膚炎症時における T 細胞から放出されると考えられる IFN- γ による表皮ケラチノサイトの HLA-DR、ICAM-1 の発現に対するケラチノサイト自身の産生する Type I IFN の影響を検討したものである。この過程は炎症の過程の中で重要なステップと考えられる。

結果は、Type I IFN がこれら 2 つの因子を抑制することが明確に示された。実験結果はきわめて明瞭である。得られた所見は今後の研究の発展に寄与する貴重な基礎的データであると評価できる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。