

北関東医学会奨励賞

アトピー性皮膚炎における免疫応答システムの解明 — NK 細胞の関与について —

岸 史子¹

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部附属病院皮膚科

文献情報

投稿履歴：

受付 平成27年12月2日
採択 平成27年12月10日

論文別刷請求先：

岸 史子
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
群馬大学医学部附属病院皮膚科
電話：027-220-8292
E-mail: cskishi@gunma-u.ac.jp



はじめに

アトピー性皮膚炎 (AD) の発症には、フィラグリン遺伝子異常などの遺伝的背景とダニ、埃などの環境因子による複合的な関与が考えられている。今回の研究で用いた NC/Nga マウスは AD モデルマウスとして知られており、ダニ、埃の存在する環境下 (conventional) では皮膚炎を自然発症するが specific pathogen free (SPF) 環境下では皮膚炎を発症しないという特徴をもつ。¹ アレルギー疾患と環境の関連を示すものとして衛生仮説²が広く知られており、私たちは AD の遺伝的背景を有するモデルマウスにおいて、皮膚炎の発症を抑制することが可能かどうか検討することで衛生仮説を実験的に再現することを試みた。

方法

皮膚炎を発症している AD モデルマウス (conventional NC/Nga) と皮膚炎のない AD モデルマウス (SPF NC/Nga) それぞれに弱毒株マウスマラリア原虫 (*Plasmodium berghei* XAT; *Pb* XAT) を感染させ、皮膚炎の臨床的重症度 (スキンスコア) の変化を観察した。また、皮膚炎に影響を与えていると考えられる因子を免疫学的手法で同定した。

結果

conventional NC/Nga は *Pb* XAT 感染後より徐々に皮膚炎が改善し、約 3 週間の経過で皮膚炎が略治した。感染に伴う皮膚変化を病理組織学的に検討したところ、*Pb* XAT を感染させた conventional condition NC/Nga では、皮膚炎を発症しない SPF condition NC/Nga と同程度まで表皮肥厚は改善し炎症細胞浸潤も減少していた。さらに皮膚、脾臓組織を用いて免疫染色、mRNA を用いたリアルタイム PCR を行いサイトカインや転写因子の発現を検討したところ、皮膚炎の改善に関与している細胞の一つが NK 細胞であることを見出した。*Pb* XAT 感染により conventional condition NC/Nga マウスの免疫状態が SPF condition NC/Nga マウスに近いものに是正されていることが示唆された。次に、NK 細胞の中和抗体である抗アシアロ GM1 抗体を投与した conventional condition NC/Nga に *Pb* XAT を感染させたところ、NK 細胞の増加は見られず皮膚炎の改善は抑制された (図 1)。そこで、*Pb* XAT を感染させた conventional condition NC/Nga の脾臓より NK 細胞を単離し、湿疹病変を有する *Pb* XAT 非感染の conventional condition NC/Nga に経静脈的に移入した。NK 細胞を移入したマウスの湿疹病変は 1 週間で著明に改善し、*Pb* XAT 感染時の conventional condition NC/Nga のスキン

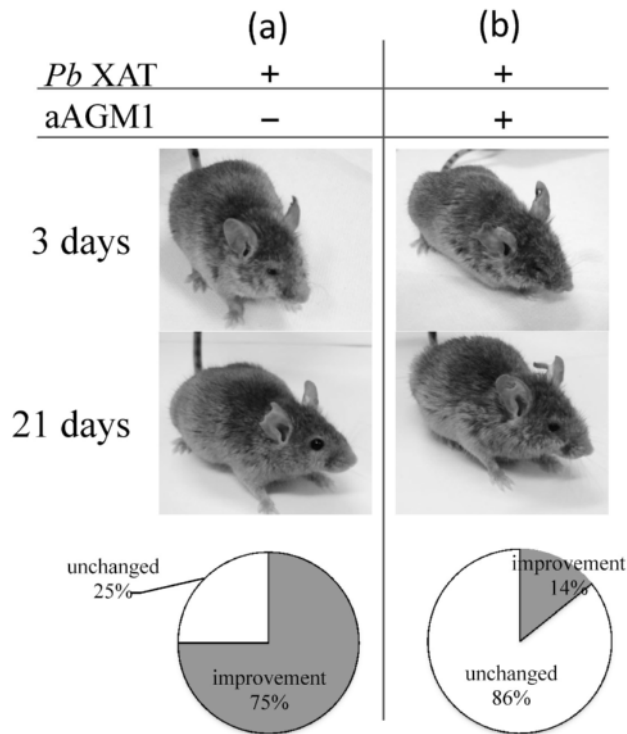


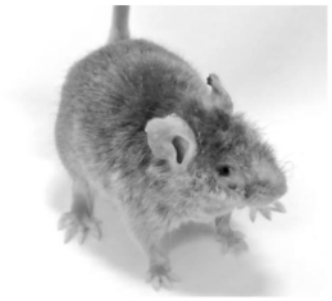
図1 Representative clinical observations of atopic dermatitis-like skin lesions in (a) *Pb* XAT infected conventional NC/Nga mice and (b) *Pb* XAT infected conventional NC/Nga mice treated with anti-asialo GM1 antibodies to deplete NK cells.

スコアの改善を上回った (図2).

結語

AD モデルマウスに寄生虫 (*Pb* XAT) を感染させることで、皮膚炎が改善することを明らかにした。そして、この皮膚炎の改善にはNK細胞が重要な役割を果たしていることを見出し、ADの遺伝的背景を有していても皮膚炎を抑制し得る可能性を示した。³

before
NK cell transfer



7 days after
NK cell transfer

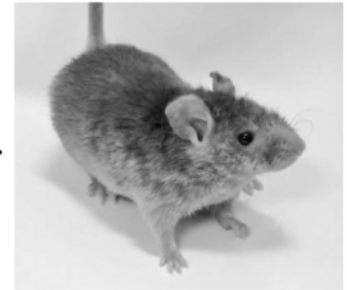


図2 Representative clinical observations of NK cell transfer in conventional condition NC/Nga mice.

謝辞

平成27年度北関東医学会奨励賞を頂くにあたり、ご推薦およびご指導頂きました群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 石川 治教授、天野博雄講師をはじめ、教職員の方々に深く感謝いたします。

文献

1. Matsuda H, Watanabe N, Geba GP, et al. Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol* 1997; 9: 461-466.
2. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259-1260.
3. Kishi C, Amano H, Suzue K, et al. *Plasmodium berghei* infection ameliorates atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Allergy* 2014; 69: 1412-1419.