

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ① 課 ・ 論	第 号	氏 名	倉橋 理絵子
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	鈴木正志 (印)	
	副査氏名	是松 專 悟 (印)	
	副査氏名	宮崎 英 士 (印)	
論文題目 IL-4 suppresses the recovery of cutaneous permeability barrier functions <i>in vivo</i> (IL-4は <i>in vivo</i> で皮膚のバリア機能回復を抑制する)			
論文掲載誌名 Journal of Investigative Dermatology			
論文要旨 皮膚科の代表的疾患であるアトピー性皮膚炎には、Th2 免疫応答によるアレルギー性炎症と皮膚バリア機能異常という二つの特徴的病態が存在する。この両者には密接な相互作用のあることが最近明らかになりつつあるが、著者らはアレルギー性炎症が皮膚バリア機能異常を誘導するとの仮説の一検証として、 <i>in vivo</i> においてIL-4が皮膚バリア機能に及ぼす影響を検討した。 C57BL/6 マウスにおけるテープストリッピングあるいはアセトン処理による皮膚バリア機能破壊モデルを用いて、種々の濃度の IL-4 や IL-1 α の皮内注射または静脈注射によるバリア機能回復過程への影響を検討した。バリア機能の評価は経表皮水分喪失により評価した。 その結果、IL-4 の皮内注射により皮膚バリア機能破壊後の回復過程が遅延し、その最小有効量は0.01pg/ml と極めて少量で皮膚バリア機能回復抑制効果を持つことを明らかにした。さらに大量(100ng)の IL-4 を全身投与(静脈注射)しても皮内投与と同様にバリア機能回復抑制効果のあることを示した。層板顆粒活性化や脂質合成促進作用により皮膚バリア機能回復促進効果のあると考えられている IL-1 α の皮内注射により確かにバリア機能回復が促進されることを確認したが、この促進作用は IL-4 の皮内投与により抑制された。 本論文は <i>in vivo</i> において Th2 型免疫応答の代表的サイトカインである IL-4 が皮膚バリア機能の回復を阻害することを明らかにしたものであり、アレルギー性炎症が皮膚バリア機能を障害する一つの根拠を示したと言える。また、体内で産生される IL-4 が全身の皮膚バリア機能を障害する可能性も示し、アトピー性皮膚炎等の炎症性皮膚疾患の病態の解明、ひいてはその治療に貢献しうる可能性のある意義ある研究と考えられ、審査委員の合議により学位論文に値すると判定した。			

学 位 論 文 要 旨

氏名 倉橋 理絵子

論 文 題 目

IL-4 suppresses the recovery of cutaneous permeability barrier functions *in vivo*
(IL-4 は *in vivo* で皮膚のバリア機能回復を抑制する)

要 旨

ア、緒言(目的)

アトピー性皮膚炎の特徴的病態として、Th2免疫応答を中心とするアレルギー性炎症と皮膚バリア機能異常があげられる。一見すると関連性のないこの2つの病態の間に密接な相互作用があることが明らかになりつつある。我々は、アレルギー性炎症により皮膚バリア機能異常が誘導されるとの仮説に立ち研究を進めている。本研究に先立ち、我々は、代表的Th2サイトカインであるIL-4が*in vitro*で皮膚バリア機能において重要な役割を担うセラミド合成を阻害し、皮膚バリア機能の回復を障害することを報告した。しかしながら、*in vitro*では、*in vivo*で観察される層板顆粒からのセラミド等の放出に依存する急速な皮膚バリア機能の回復が生じないことが報告されるなど、*in vivo*とは異なっている可能性があり、本研究では、*in vivo*においてIL-4が皮膚バリア機能に及ぼす影響を検討した。

イ、研究対象および方法

6~20週齢のC57BL/6マウスの腹部を剃毛し、5日後にセロハンテープによるテープストリッピングまたはアセトンを用いて皮膚バリア機能を破壊し、その前後で皮膚バリア機能の目安となる経表皮水

分喪失を測定し、経時的な皮膚バリア機能の回復過程を評価した。皮膚バリア機能破壊直後に種々の濃度の IL-4 や IL-1 α を皮内注射または静脈注射し、回復過程への影響を検討した。

ウ、結果

IL-4 の皮内注射 (100 ng)によりテープストリッピングおよびアセトンによる皮膚バリア破壊からの回復過程 (主として3時間後、6時間後) が遅延した。以後の実験には、テープストリッピングによる皮膚バリア破壊のみを用いている。次に、IL-4 の最小有効量を検討したところ、非常に少量 (0.01-0.1 pg (0.2-2 pg/ml)) で皮膚バリア機能回復抑制効果を発揮することが明らかとなった。そこで、大量の IL-4 (100 ng) を全身投与 (静脈注射) したところ、皮内投与と同じく、皮膚バリア機能回復抑制効果を示した。次に、層板顆粒の活性化や脂質合成促進作用などにより皮膚バリア機能回復促進効果を発揮すると考えられている IL-1 α の作用に対する IL-4 の影響を観察した。IL-1 α 単独の皮内注射では、コントロール群に比べて皮膚バリア機能回復が促進され、IL-4 を加えることにより、皮膚バリア機能回復促進作用が消失した。

エ、考察

in vivo でも IL-4 は皮膚バリア機能の回復を阻害することが明らかとなった。これは、アレルギー性炎症が皮膚バリア機能障害を誘導するとして我々の仮説を支持する結果といえる。非常に少量で効果を発揮し、全身投与によっても同様な効果を示したことは、皮膚局所の炎症だけでなく、他臓器等で産生される IL-4 も皮膚のバリア機能異常に影響を及ぼし得ることを示唆している。効果発現に長時間 (72 時間) を要する *in vitro* とは異なったメカニズムが働いていると考えられ、IL-1 α の機能を阻害したことは、IL-1 α と同じ作用点に対して IL-4 が阻害効果を有していることを示唆している。

オ、結語 (まとめ)

本研究の結果は、Th2 サイトカインが皮膚バリア機能障害の誘導を介して、アトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患の病態に関与している可能性を示唆している。