



Title	Role of Dermal Cells from Normal and Ultraviolet B-Damaged Skin in Induction of Contact Hypersensitivity and Tolerance
Author(s)	栗本, 巖
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40320
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	栗 本 巖 ^{いわお}
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 6 5 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 7 月 8 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Role of Dermal Cells from Normal and Ultraviolet B-Damaged Skin in Induction of Contact Hypersensitivity and Tolerance (正常皮膚と紫外線 B により傷害を受けた皮膚の真皮細胞の接触過敏反応と免疫寛容における役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉川 邦彦 (副査) 教 授 濱岡 利之 教 授 野村 大成

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

経皮的感作は、抗原提示細胞が抗原情報を認識し、それを所属リンパ節 T 細胞に伝達することにより成立する。紫外線 B には以前より免疫抑制作用があることが知られ、その作用はマウスの種により遺伝的な差異があることがわかった。従来の経皮的感作においては、表皮ならびに真皮抗原提示細胞も接触過敏反応の誘導に関わってきた。そこで、マウス真皮皮膚の single cell suspension を用いて、紫外線 B に対する免疫抑制の感受性の異なったマウスにおいて、紫外線 B の照射の有無で真皮抗原提示細胞の機能に差異があるか検討した。

【方 法】

マウス：下記紫外線照射プロトコールに従い、照射部位にハプテンにて経皮的感作を行った時、接触過敏反応の低下を認める種のマウスを UVB-susceptible, UVB-S のマウスと呼び、低下を認めない種のマウスを UVB-resistant, UVB-R のマウスと定義した。そこで、UVB-S のマウスとして C57BL/6, UVB-R として BALB/c を利用した。

紫外線 B 照射：マウス剃毛後腹部に FS-20 ランプを用いて、400J/m²/日の紫外線を連続 4 日間照射した。4 回目の照射 1 時間後に照射皮膚を切除し、真皮の single cell suspension を作成した。コントロールとしては、紫外線照射を受けていない部位の皮膚を利用した。

真皮 single cell suspension：dispase を用いて表皮成分を取り除いた後、真皮は DNase, collagenase, hyaluronidase などの酵素でインキュベートした。得られた細胞は 100-μm に続いて 25-μm のナイロンメッシュで濾過した。得られた真皮 single cell suspension の一部は Ia 抗体、ウサギ補体で MHC クラス II 陽性細胞を除去し、一部はウサギ補体でのみ処理してクラス II 陽性細胞を含有する cell suspension とした。

接触過敏反応とトレランスの解析：得られた細胞を TNBS と in vitro で結合させ、ナイーブ、同種のマウスに皮下注した。5 日後レシピエントの耳に TNCB を塗布し、1, 2 日後の耳の腫張を測定した。トレランスの場合は、感作 7 日後に TNCB をレシピエント背部に塗布して再感作を行いその 5 日後チャレンジを行った。

【成 績】

- 1) 正常真皮細胞の抗原提示能：紫外線照射を受けていない UVB-S, UVB-R のマウス共にその真皮 Ia 陽性細胞には接触過敏反応の誘導能があった。
- 2) 紫外線照射部位の真皮細胞の抗原提示能：UVB-R マウスでは、紫外線を照射しても真皮 Ia 陽性細胞には接触過敏反応の誘導能があったが、UVB-S マウスは、紫外線照射すると、真皮 Ia 陽性細胞により接触過敏反応は惹起されなかった。フローサイトメトリーによる解析では、紫外線照射により真皮 Ia 陽性細胞の数には、UVB-S, -R マウスで差異はなかったことより、UVB-S マウス真皮では Ia 陽性細胞は存在するが、抗原提示能の機能は損なわれた。
- 3) 紫外線照射部位の真皮細胞の免疫寛容誘導能：紫外線照射を受けていないマウスの真皮細胞は、免疫寛容を誘導しない。一方紫外線照射後、UVB-S マウスの真皮細胞は免疫寛容誘導能を有していた。

【総括】

表皮ランゲルハンス細胞は、抗原を T 細胞に提示し接触過敏反応を誘導する正常皮膚での唯一の細胞と考えられてきた。本研究は、真皮 Ia 陽性細胞にも抗原提示能があることを明らかにした。紫外線照射により表皮ランゲルハンス細胞が消失した後も BALB/c(UVB-R) マウスで接触過敏反応が誘導されるのは、同マウスでは、紫外線照射後も真皮 Ia 陽性細胞が抗原提示能を有するからであり、一方 C57BL/6(UVB-S) マウスでは、紫外線照射により真皮 Ia 陽性細胞がその機能を失うことから接触過敏反応が誘導されないことが明らかになった。また、免疫寛容誘導には、紫外線照射より影響を受けた、皮膚真皮細胞がそのシグナル伝達に重要な役割を果たしていることがわかった。

論文審査の結果の要旨

本研究は、紫外線による接触過敏反応の抑制、抗原特異的トレランスの誘導を、皮膚真皮抗原提示細胞の機能から検討したものである。

マウスの真皮 cell suspension を、in vitro でハプテンと結合させ、同種マウス皮下に投与することで感作を行い、接触過敏反応、トレランスの解析を行うと、紫外線による接触過敏反応の抑制のマウスの種による差異は、マウスの種により、紫外線照射部位の真皮抗原提示細胞の抗原提示能の差異によることが判明した。また、紫外線による抗原特異的トレランスの誘導は、紫外線により傷害された真皮細胞がそのシグナルを伝達していることを明らかにした。紫外線の皮膚免疫抑制は、表皮ランゲルハンス細胞に対する影響を中心に研究されてきたが、真皮 cell suspension を用いることで、真皮抗原提示細胞の役割を示した。紫外線は皮膚癌、特に有棘細胞癌、基底細胞癌の発癌因子であり、紫外線による皮膚免疫の解明は、その発癌のメカニズムの解明にも有用であり、学位に値するものと認める。