The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Possible involvement of CCR4+CD8+ T cells and elevated plasma CCL22 and CCL17 in patients with Rhododenol-induced leukoderma
Author(s)	西岡, めぐみ
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53924
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

[Format-P02]

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	西岡　めぐみ
論文題名 Title	Possible involvement of CCR4+CD8+ T cells and elevated plasma CCL22 and CCL17 in patients with Rhododenol-induced leukoderma (ロドデノール誘発性脱色素斑におけるCCR4+CD8+ T cellsとCCL22, CCL17の関与)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

Rhododendrol (4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol,(商品名:Rhododenol))は、美白剤として化粧品に使用されていたフェノールである。この物質がロドデノール誘発性脱色素斑の原因となることが2013年に明らかとなり、Rhododendrolが含まれた化粧品の使用者のうち、2%に当たる16,000人に脱色素斑の発症が確認された。化粧品の使用中止によって軽快傾向を認める患者もいるが、症状が残存・拡大する患者も多く、その発症機序と治療法の解明が必要とされている。我々は、ロドデノール誘発性脱色素斑の病変部に、リンパ球を含む多数の炎症細胞浸潤を認めることから、免疫系の関与を疑った。

リンパ球は皮膚に浸潤する際に複数のレセプターを必要とする。その一種であるC-C chemokine receptor type 4 (CCR4)は、そのリガンドであるC-C chemokine ligand (CCL) 17とCCL22に対する走化性を介して、皮膚におけるリンパ球浸潤に重要な役割を担っており、尋常性白斑などの皮膚疾患の患者の末梢血中$CD8^+$T細胞においてCCR4発現の増加が報告されている。

このため、我々は、ロドデノール誘発性脱色素斑患者における免疫系の変化を明らかにすることを目的として、CCR4を発現するT細胞に着目して解析を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

まず、ロドデノール誘発性脱色素斑患者の末梢血中T細胞におけるCCR4の発現をフローサイトメトリーで解析したところ、$CD8^+$T細胞における$CCR4^+CD8^+$T細胞の割合の増加を認めた。この$CCR4^+CD8^+$T細胞の割合は、Rhododendrolの外用中止からサンプリングまでの期間がより長かった患者においてより低い傾向を認めた。さらに、同一患者において経時的に採血された末梢血を用いて解析したところ、1回目に比較し2回目のサンプリングにおける$CCR4^+CD8^+$T細胞の割合の低下を認めた。これらの結果から、Rhododendrolの外用と$CCR4^+CD8^+$T細胞の割合の増加との関連性が示唆された。このため、$CCR4^+CD8^+$T細胞とCCR4のリガンドに着目し、更なる解析を行った。

ロドデノール誘発性脱色素斑病変部の組織において、CCR4とCD8の二重染色を施行したところ、$CCR4^+CD8^+$T細胞が病変部に浸潤することが確認された。病変部組織中でも、$CD8^+$T細胞における$CCR4^+CD8^+$T細胞の割合の増加を認めた。

次に、CCR4のリガンドであるCCL17とCCL22について解析した。病変部組織の免疫染色においては、CCL22のみが発現していることが確認された。ELISA法にて血漿中CCL17とCCL22の濃度を測定したところ、ロドデノール誘発性脱色素斑患者において高値であった。

〔総　括(Conclusion)〕

これらの結果から、血液中に増加を認めた$CCR4^+CD8^+$T細胞はそのリガンドに対する走化性を介して、ロドデノール誘発性脱色素斑の病態に関与する可能性が示唆された。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　西岡　めぐみ

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	片山一朗
	副　査	大阪大学教授	玉井克人
	副　査	大阪大学教授	細川亘

論文審査の結果の要旨

ロドデノール誘発性脱色素斑は、化粧品に含有されたロドデンドロール（商品名:ロドデノール）によって生じた脱色素斑である。ロドデノール誘発性脱色素斑の病変部には多数の炎症細胞浸潤を認めることから、免疫系の関与を疑い、皮膚へのホーミングレセプターであるCCR4を発現するT細胞に着目し、研究を行った。

ロドデノール誘発性脱色素斑患者の末梢血中T細胞におけるCCR4の発現をフローサイトメトリーで解析したところ、$CCR4^+CD8^+$ T細胞の増加を認めた。この$CCR4^+CD8^+$ T細胞は免疫染色にて病変部局所に浸潤することが確認された。CCR4のリガンドであるCCL22の発現も局所皮膚組織の免疫染色にて確認された。ELISAにて測定した血漿中CCL22濃度は、ロドデノール誘発性脱色素斑患者において高値であった。

これらの結果から、血液中に増加を認めた$CCR4^+CD8^+$ T細胞はCCL22に対する走化性を介して、ロドデノール誘発性脱色素斑の病態に関与する可能性が示唆された。

この研究は、2013年に新たに明らかとなったロドデノール誘発性脱色素斑の病態解明に寄与し、その治療法の開発に繋がる可能性のある重要な研究である。よって、学位に値するものと認める。