

Title	Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines : Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris
Author(s)	壽, 順久
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59056
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【53】

氏名	ことぶき より ひさ 壽 順 久
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学位記番号	第 25099 号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines:Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris (自己免疫性尋常性白斑における Th17 細胞の浸潤と関連サイトカインによる色素細胞機能障害)
論文審査委員	(主査) 教授 片山 一朗 (副査) 教授 熊ノ郷 淳 教授 竹田 潤二

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

尋常性白斑は、抗メラノサイト抗体や酸化ストレス、CD8+T細胞による色素細胞障害が、その病態として報告されてきたが、全てを説明できるものではなく、新たな病態の解明が求められている。近年、尋常性白斑局所において、メラニンの産生を亢進させるET-1やSCFが低下していることやメラニンの産生を抑制させるIL-6やTNF-alphaが上昇していることが報告され、白斑局所におけるサイトカイン環境がその病態の一因として考えられるようになって来た。我々は、アトピー性皮膚炎や尋常性乾癬に浸潤し、自己免疫に深く関わっているとされるTh17細胞の尋常性白斑への関与について検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

尋常性白斑組織23検体について免疫組織化学染色を行い、一部組織を用いてRNAを抽出しIL-17Aの発現をRT-PCRを用いて確認した。23検体中21検体においてCD4+IL17A+Th17細胞の浸潤を認めた。また尋常性白斑組織RNAにおいてIL-17Aの発現を認めた。正常皮膚組織では発現を認めなかった。

次に、Th17細胞の尋常性白斑における役割を調べるために、*in vitro*の実験系として、正常ヒト色素細胞と、分化誘導を加えないPBMCおよびTh2、Th17に分化誘導を行ったPBMCとの共培養を行い、メラニン合成系の動きをReal-time RT-PCR法を用いて検討した。分化誘導を加えないPBMCおよびTh2に誘導させたPBMCに比べ、Th17に分化誘導を加えたPBMCとの共培養群で、メラニン産生におけるMaster regulatorであるMITF-M、メラニン産生酵素でありMITF-Mの下流に存在するとされるTyrosinase (TYR)、Dopachrome tautomerase (DCT)、Tyrosine-related protein 1 (TYRP-1)のmRNAの有意な低下を認めた。また正常ヒト色素細胞に関連サイトカインであるIL-1beta, IL-6, IL-17A, TNF-alpha および全サイトカインによる刺激を加え、メラニン産生系の動きを調べた。mRNAをReal-time RT-PCRで、蛋白をWestern blot analysisで、メラニン量を吸光度を用いたメラニン含有量測定法を用いて検討した。結果、全てのサイトカイン刺激において、MITF-M、TYR、DCT、TYRP-1のmRNAおよび蛋白レベルでの低下を認め、メラニン産生低下を認めた。

さらに周辺細胞との細胞間相互作用を調べるために、正常ヒト表皮角化細胞および正常ヒト真皮線維芽細胞にIL-17Aによる刺激を加えたところ、メラニン産生抑制サイトカインであるIL-1beta, IL-6, TNF-alphaの発現上昇を認めた。

〔 総 括 〕

従来より報告されていた、抗メラノサイト抗体、酸化ストレス、CD8+T細胞による色素細胞障害といった病態に加え、今回我々は尋常性白斑局所においてTh17細胞の浸潤があることを見出した。また*In vitro*の実験から、Th17細胞の放出するIL-17AやTNF-alphaによる直接的な作用に加え、周辺細胞から放出されるIL-1beta, IL-6, TNF-alphaによる間接的な作用により色素細胞の機能障害を起しメラニンの産生が抑制されることが考えられた。

尋常性白斑の病態形成にTh17細胞の浸潤が関わっていることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

尋常性白斑は、抗メラノサイト抗体や酸化ストレス、CD8+T細胞による色素細胞障害がその病態として報告されてきたが、全てを説明できるものではなく、さらなる病態の解明が求められている。筆者らは従来の報告に加え、尋常性白斑局所においてTh17細胞の浸潤があることを見出した。また*In vitro*の実験から、Th17細胞の放出するIL-17AやTNF-alphaによる直接的な作用に加え、IL-17A刺激によって周辺細胞から放出されるIL-1beta, IL-6, TNF-alphaによる間接的な作用により色素細胞の機能障害を起しメラニンの産生が抑制されることを

見出した。このことから尋常性白斑の病態形成にTh17細胞の浸潤が関わっていることが示唆され、尋常性白斑の病態解明に寄与するものであると考えられることから、学位に値するものと認める。