

氏名(本籍)	田澤 隆広(奈良県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第329号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位論文題目	Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis (アトピー性皮膚炎皮膚病巣部におけるIL-4とIL-13の相対的重要性)
審査委員	主査 教授 藤山 佳秀 副査 教授 佐藤 浩 副査 教授 柏木 厚典

論文内容要旨

※整理番号	332	(ふりがな) 氏名	た ざわ たか ひろ 田 澤 隆 広
学位論文題目	Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. (アトピー性皮膚炎皮膚病巣部における IL-4 と IL-13 の相対的重要性)		
<p>研究の目的</p> <p>アトピー性皮膚炎患者の多くは血清 IgE 値が上昇しており、Th2 タイプの代表的サイトカインの1つである IL-4 の発現が本症の発症に重要な役割を果たしていると言われている。近年、IL-4 とともに IL-13 が in vivo において IgE の産生を誘導することが知られているが、アトピー性皮膚炎の様々な皮膚病巣部におけるこの2つのサイトカインの動きはわかっていない。そこで私はアトピー性皮膚炎の微弱な病巣、亜急性病巣、苔癬化病巣（慢性病巣）における IL-4 と IL-13 の発現を調べた。</p> <p>方法</p> <p>血清 IgE 値 2000 IU/ml 以上のアトピー性皮膚炎患者 28 例から皮膚生検を行った。7 例から皮膚病巣部と正常に見える皮膚の2ヶ所を、21 例から皮膚病巣部のみを生検した。その一片を HE 染色し、微弱な病巣、亜急性病巣、苔癬化病巣の3群に分類した。また比較のため健常者6例の正常皮膚から皮膚生検を行った。生検した皮膚組織から RNA を抽出し、RT-PCR 法により IL-4mRNA と IL-13mRNA、および内部標準のため GAPDHmRNA を増幅した。得られた PCR 生成物を電気泳動し、そのバンドの蛍光強度を測定し PCR 生成物の値とした。採取した検体量のばらつきを補正するために IL-13mRNA/GAPDHmRNA×100 の値で比較した。</p> <p>IL-4 と IL-13 タンパクの発現をみるためにアトピー性皮膚炎 13 例の病巣部と健常者 4 例の正常皮膚の免疫組織化学染色を行った。IL-13 についてはラット抗ヒト IL-13 モノクローナル抗体を用いて ABC 法で染色した。IL-4 はラット抗ヒト IL-4 モノクローナル抗体を用いて間接免疫蛍光法を行い、共焦点レーザースキャン顕微鏡で観察した。</p> <p>結果</p> <p>IL-4mRNA はアトピー性皮膚炎病巣部 28 例中 3 例に発現があり、その内訳は微弱な病巣 8 例中 2 例、亜急性病巣 10 例中 1 例、苔癬化病巣は 10 例中 0 例であった。健常者の正常皮膚 6 例すべて IL-4mRNA の発現はなかった。IL-13mRNA はアトピー性皮膚炎病巣部 28 例のうち 27 例に発現があり、その内訳は微弱な病巣 8 例中 8 例、亜急性病巣 10 例中 10 例、苔癬</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

化病巣は 10 例中 0 例であった。健常者の正常皮膚 6 例すべて IL-4mRNA の発現はなかった。IL-13mRNA はアトピー性皮膚炎病巣部 28 例のうち 27 例に発現があり、その内訳は微弱な病巣 8 例中 8 例、亜急性病巣 10 例中 10 例、苔癬化病巣は 10 例中 9 例であった。皮膚病巣部の IL-13mRNA の平均値 (72.7 ± 34.4) は健常者の正常皮膚の平均値 (13.9 ± 20.0) より有意に高かった ($p < 0.001$)。また微弱な病巣 (47.0 ± 22.1)、亜急性病巣 (94.4 ± 20.6) や苔癬化病巣 (71.4 ± 40.4) のそれぞれの平均値も健常者の正常皮膚の平均値 (13.9 ± 20.0) より有意に高かった ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$)。またアトピー性皮膚炎患者の正常に見える皮膚の値は健常者の正常皮膚の値と同程度であった。

免疫組織染色では IL-13 はアトピー性皮膚炎病巣部すべてで認められた。亜急性病巣に IL-13 の発現が最も強く見られた。健常者の正常皮膚では IL-13 は陰性であった。IL-4 はアトピー性皮膚炎病巣部 13 例のうち 7 例の組織肥満細胞の一部に認められ、健常者の正常皮膚では IL-4 は陰性であった。

考察

気管支喘息やアレルギー性鼻炎などのアトピー疾患において IL-4 は重要であるとの報告が以前から多くあるが、アトピー性皮膚炎の皮膚病巣部における IL-4 の発現については Van der Ploeg らと Hamid らの報告以外には見当たらない。

Hamid らは急性病巣部に IL-4mRNA の発現を認めており、Van der Ploeg らは慢性病巣部に IL-4mRNA の発現を認めていない。われわれの研究ではアトピー性皮膚炎病巣部 28 病巣中 3 病巣においてのみ IL-4mRNA の発現を認めた。これらの成績からアトピー性皮膚炎病巣部では IL-4mRNA は発現量が少なく短時間しか産生されないことが推測される。アトピー性皮膚炎病巣部においては IL-4mRNA 発現量が少ないにもかかわらず、13 例中 7 例の病巣部の免疫組織染色において肥満細胞の一部に一致して IL-4 陽性細胞となった真の理由は明らかではない。一つの可能性としては肥満細胞の一部において stored IL-4 が染色されていることが推測された。

アトピー性皮膚炎患者の亜急性病巣や苔癬化病巣では正常に見える皮膚や健常者の皮膚に比べ IL-13mRNA の発現が有意に増加しており、免疫組織染色においても多数の IL-13 陽性細胞が認められた。これらの事実はアトピー性皮膚炎の活発な病巣において IL-13 が重要な役割を果たしている事を示している。

結論

Th2 タイプのサイトカインの 1 つである IL-4 はアトピー性皮膚炎の皮膚病巣部の病像形成には大きく関与していないことが示唆された。アトピー性皮膚炎の亜急性病巣や慢性病巣では IL-4 よりむしろ IL-13 が重要であることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	332	氏名	田澤隆広
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>アトピー性皮膚炎では血清 IgE 上昇例が多く、IgE 産生を誘導する IL-4 と IL-13 の本症への関与が推定されているが、本症の皮膚病巣部での病像形成への関与については明らかではない。本研究は、血清 IgE 高値を示す本症の種々の皮膚病巣部における IL-4 と IL-13 の発現を RT-PCR および免疫組織化学により検討したものである。</p> <p>その結果、1) アトピー性皮膚炎病巣部での IL-4 mRNA の発現は 28 病巣中 3 例と少なく、免疫組織化学では 13 病巣中 7 病巣で肥満細胞の一部に IL-4 の局在を認めた。2) IL-13 mRNA の発現はほとんどの病巣部 (28 例中 27 例) でみられ、その発現量も健常者皮膚に比して微弱な病巣、亜急性病巣、苔癬化病巣の何れにおいても有意に高値であった。また免疫組織化学では全例で病巣部の真皮単核球と表皮樹状細胞に IL-13 の局在を認め、亜急性病巣に陽性細胞が最も強くみられることを明らかにした。</p> <p>この結果から、IL-4 はアトピー性皮膚炎病巣部の病像形成には大きく関与はしていないこと、亜急性病巣や慢性病巣の病像形成には IL-4 より IL-13 が重要であると結論した。</p> <p>本研究はアトピー性皮膚炎の病態に、皮膚病巣部における IL-13 の発現が重要であることを新たに示したものであり、博士 (医学) の学位授与に値するものと認める。</p>			
(平成17年2月28日)			