

(45)

氏名(生年月日) 小林里実  
 本 籍  
 学位の種類 博士(医学)  
 学位授与の番号 乙第1890号  
 学位授与の日付 平成10年10月16日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)  
 学位論文題目 **An important role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the induction of adhesion molecules in psoriasis**  
 (乾癬における接着分子発現に対する tumor necrosis factor- $\alpha$  の重要な役割)  
 論文審査委員 (主査) 教授 川島 眞  
 (副査) 教授 内山 竹彦, 亀岡 信悟

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

乾癬は活性化された白血球の浸潤とケラチノサイトの増殖を組織学的特徴とする慢性炎症性皮膚疾患である。炎症の惹起および維持には細胞接着による炎症細胞の活性化が不可欠であり、乾癬においても血管内皮細胞に過剰発現された intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), E-selectin が白血球の接着、遊走を担っていると考えられる。本研究では、血管内皮接着分子の発現調節機構を明らかにすべく、乾癬皮膚部、無疹部および正常人皮膚について ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, さらに P-selectin の発現を免疫組織化学的に検討し、これらを誘導する各種サイトカインについて定量的検討を加えた。

#### 〔対象および方法〕

乾癬患者23例、正常人9例を対象とし、皮膚部および無疹部皮膚、正常人皮膚を4mmパンチバイオプシーで採取した。凍結切片を作製し、モノクローナル抗体を用い、ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin および tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の発現を streptavidin-biotin affinity peroxidase 染色により検討し、半定量的評価を加えた。乾癬患者10例、正常人6例より4mmパンチバイオプシーで皮膚を採取し、freeze-thawed 法により得られた上清中の TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-1 (IL-1) を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いて定量した。

#### 〔結果〕

1. 免疫組織化学的検討で、P-selectin は無疹部に比べ皮膚部の比較的深層の血管内皮細胞に強い発現がみられた。正常人皮膚では発現を認めなかった。

2. ICAM-1 は皮膚部ケラチノサイト、浸潤細胞、血管内皮細胞に加え、無疹部の血管内皮細胞にも強く発現されていた。VCAM-1 は皮膚部の樹枝状細胞、線維芽細胞に、E-selectin は皮膚部血管内皮細胞に強い発現がみられた。

3. 上清中のサイトカイン定量で、TNF- $\alpha$  は10例中6例で皮膚部に検出された (mean 33.1 pg/ml) が、無疹部では1例を除き検出されなかった。正常人皮膚では検出されなかった。一方 IFN- $\gamma$  は皮膚部、無疹部とともに検出されたが、その量には明らかな差異を認めなかった (mean 3.04 IU/ml, 2.89 IU/ml)。IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  はともに数例の無疹部で検出され、皮膚部では検出されなかった。

4. 免疫組織化学的に、TNF- $\alpha$  は皮膚部基底膜部からケラチノサイトの基底層およびその上層に強く発現しており、加えて、増加している血管内皮細胞、浸潤細胞、線維芽細胞にも明らかな発現が認められた。

#### 〔考察および結論〕

乾癬皮膚部において、ICAM-1, VCAM-1, E-selectin に加え、P-selectin が血管内皮細胞に過剰発現していることが初めて確認された。P-selectin は E-selectin と並んで炎症のごく初期に短時間発現され、好中球の接着、遊走に関与するが、今回の検討でこれらが皮膚部の広

範囲の血管で発現していることが全例で確認されたことから、持続的発現により乾癬皮疹形成に重要なヘルパー T type 1 細胞の遊走を担っている可能性も示唆された。

また、TNF- $\alpha$  は直接的に、または IFN- $\gamma$ , IL-1 を介して相乗的に血管内皮接着分子の発現を促すことが知られている。今回、皮疹部ケラチノサイトに TNF- $\alpha$  の強い発現がみられたが、TNF- $\alpha$  は表皮の ICAM-1

発現を autocrine 的に調節し、さらに血管内皮細胞の VCAM-1, E-selectin, P-selectin 発現を paracrine 的に調節している可能性が考えられる。

以上より、乾癬皮疹形成においても IFN- $\gamma$ , IL-1 を含むサイトカインネットワークのなかで TNF- $\alpha$  が中心的役割を担いながら血管内皮接着分子の発現調節が行われているものと考えた。

## 論文審査の要旨

P-selectin は、好中球のみならずメモリー T 細胞や単球にも結合することが確認され、慢性炎症における役割が推察されているが、本研究では、乾癬という慢性炎症性皮膚疾患において皮疹部の血管内皮細胞に P-selectin の発現を証明している。また、本研究では、freeze-thawed 法を用いて細胞内に存在するサイトカインも培養上清中に遊離させて定量することにより、半数以上の症例で TNF- $\alpha$  が乾癬皮疹部のみで有意に検出されることを示している。これまで乾癬皮疹形成における IL-1, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF などの炎症性サイトカインの重要性が示されているが、本研究により皮疹部のみで認められる ICAM-1, VCAM-1, E-および P-selectin の発現調節においては TNF- $\alpha$  が中心的な役割を担っている可能性が示唆される。以上より、学術的価値の高い論文と判断する。

### 主論文公表誌

An important role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the induction of adhesion molecules in psoriasis (乾癬における接着分子発現に対する tumor necrosis factor- $\alpha$  の重要な役割)

Archives of Dermatological Research Vol 290 No 5 246-252 頁 (1998 年 5 月 15 日発行) 寺嶋里実, 檜垣 恵, 五十嵐泰子, 乃木田俊辰, 川島 眞

### 副論文公表誌

- 1) Lichen planus pemphigoides (扁平苔癬類天疱瘡). 皮膚診療 15(10): 887-890 (1993) 寺嶋里実, 川島 眞, 肥田野信
- 2) 眉毛部の硬結を呈した筋腫瘍型サルコイドーシス. 臨皮 49(8): 625-628 (1995) 寺嶋里実, 南光弘子

- 3) Efficacy of cyclosporin in two cases of erythrodermic psoriasis (紅皮症性乾癬 2 例におけるシクロスポリンの有効性について). J Dermatol 18(6): 302-303 (1991) 乃木田俊辰, 三石剛, 寺嶋里実, 川島 眞, 肥田野信
- 4) The coexistence of psoriasis vulgaris, Sjögren's syndrome and Hashimoto's thyroiditis (尋常性乾癬, シェーグレン症候群および橋本病を合併した 1 例). J Dermatol 19(5): 302-305 (1992) 乃木田俊辰, 新本洋子, 寺嶋里実, 秋元佳代子, 川島眞, 肥田野信, 他 2 名
- 5) Detection of inflammatory cytokines in psoriatic skin (乾癬皮膚における炎症性サイトカインの検出). Arch Dermatol Res 287: 158-164 (1995) 吉永洋子, 檜垣 恵, 寺嶋里実, 大久保恵美子, 乃木田俊辰, 宮坂信之, 川島 眞