

博士論文を要約したもの

博士論文題目 乾癬の病態形成に関与するシグナル伝達機構の解明

Dissecting signaling pathways that foster psoriatic skin inflammation

氏 名 奥出遥奈

(要約)

乾癬は皮膚の炎症性疾患であり、世界人口の約2%が罹患している。その乾癬の病態形成には自然免疫と獲得免疫が関与しており、自然免疫受容体である Toll-like receptor 7 (TLR7) のリガンドである抗ウイルス薬 Imiquimod (IMQ)は、乾癬モデルマウスの作製に使用されている。しかし、IMQ による乾癬様症状は TLR7 欠損マウスでも発症することが報告されており、IMQ における乾癬病態形成過程においては、TLR7 非依存的な作用の関与が示唆されている。そこで、IMQ の TLR7 活性化以外の作用に着目して、乾癬病態形成に寄与する新たなシグナル伝達経路の解明を目指した。

本研究において、マウス骨髄細胞由来樹状細胞 (BMDCs) を IMQ 刺激したところ、細胞死が誘導されることが確認された。IMQ 刺激によって、炎症性サイトカインである IL-1 β が放出され、NLRP3 欠損細胞では IL-1 β の放出や細胞死が抑制されたことから、NLRP3 依存的なパイロトーシスが誘導されることが示唆された。抗酸化剤存在下では細胞死の誘導が抑制されたことから、この細胞死の誘導には活性酸素が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、IMQ 刺激によって細胞内 Ca²⁺濃度の一時的な上昇が認められ、小胞体膜上の Ca²⁺チャネルであるイノシトール 1,4,5-トリスリン酸受容体 (IP₃R) の阻害剤で活性酸素の産生や細胞死の誘導が有意に抑制されたことから、小胞体からの Ca²⁺の放出により活性酸素が生じ、NLRP3 依存的な細胞死を誘導することが示唆された。

小胞体からの Ca²⁺の放出が示唆されたため、次に IMQ 刺激により BMDCs において小胞体ストレスが誘導されるかを、小胞体ストレス応答 (unfolded protein response; UPR) の活性化の有無を解析することで検討した。その結果、IMQ 刺激によって UPR が活性化されることが明らかとなった。また、皮膚の大部分を占めるケラチノサイトにおいても、IMQ 刺激によって小胞体ストレスの誘導が認められ、さらに、小胞体ストレス依存的な遺伝子発現変化が生じていた。実際に、マウス個体を用いた実験において、小胞体ストレスを誘導する Tunicamycin と IMQ を同時に塗布することで、IMQ 単独の場合と比較して、強い炎症応答が誘導されることが明らかとなった。

これらのことより、IMQ は樹状細胞において、小胞体からの Ca^{2+} 放出を介して NLRP3 インフラマソームや UPR を活性化し、炎症応答を増強している可能性が考えられた。また、ケラチノサイトにおいても UPR 依存的に遺伝子発現の変化が見られたことから、これら NLRP3 インフラマソームや UPR の活性化は乾癬の病態形成に関与していることが考えられ、新たな治療標的となる可能性が示唆された。