

Phase-Dependent Roles of E-selectin during Chronic Contact Hypersensitivity Responses

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17295

【総説】

第六回 高安賞優秀賞受賞論文

論文 「Phase-Dependent Roles of E-selectin during Chronic Contact Hypersensitivity Responses」

The American Journal of Pathology

Vol. 170, No.5, Page 1649-1658

2007年5月掲載

慢性接触過敏反応における E-selectin の役割は時期に依存する

藤田 智之 (ふじた ともゆき)

研究の背景

炎症反応における白血球の炎症局所への浸潤は、白血球と血管内皮細胞に恒常的ないしは誘導的に発現される細胞接着分子の相互作用によって引き起こされ、その過程は捕捉・ローリング・接着・遊走のステップから成ることが明らかにされている。細胞接着分子として知られるセレクトリンファミリーにはB細胞、T細胞、一部のNK細胞、好中球、好酸球、単球とそれらの骨髄前駆細胞に恒常的に発現しているL-selectin、血管内皮細胞に発現するE-selectin、同じく血管内皮細胞ならびに血小板に発現するP-selectinがあり、血管内皮細胞上の白血球の捕捉、ローリングを担っている¹⁾。これらのセレクトリンは部分的に重複した役割を持ち、複雑かつ高度に制御されており、その働きは組織の部位や炎症を引き起こす刺激の種類によっても変化することが知られている。そのため、疾患やそれらの動物モデルにおいて、これらの接着分子の寄与について解明することは重要である。

接触過敏症 (CH) は、感作された個体が再びハプテンに接触することで起こる皮膚免疫反応であり、局所の内皮細胞の活性化が重要な役割を担っている。抗原をマウスの耳介に繰り返し塗布し、経時的な耳の厚さの変化を腫脹反応でみると、典型的な遅延型反応から即時型のCH反応へと次第にシフトしていく。慢性期においては、ハプテンの塗布30分後には浮腫性の反応が起こり、6時間後には好酸球、好中球を中心とした細胞浸潤が起こってくる。これらの変化は、部位限局的かつ抗原特異的に起こり、局所の肥満細胞の増加、血中の抗原特異的IgE抗体の上昇、サイトカイン産生パターンのTh1からTh2への偏移を伴うことが明らかにされている^{2),3)}。アトピー性皮膚炎は環境における様々な抗原の連続的な暴露により引き起こされるとも考えられているため、この慢性接触皮膚炎モデルはADの動物モデルと考えられている。

以前、慢性接触皮膚炎モデルを用いた検討では、ICAM-1、L-selectinの欠損または阻害により即時型のCH反応が完全に抑制、付随して遅延型の反応も有意に抑制されたことから、細胞接着分子がヒトアレルギー反応を制御する治療のターゲットになりうる可能性が報告されている⁴⁾。しかしながら、このモデルにおけるE-selectin、P-selectinの寄与についてはまだ明らか

にされていない。そこで本検討では、E-selectin^{-/-}マウス、P-selectin^{-/-}マウスを用い、検討を行った。

結 果

E-selectin^{-/-}マウス、P-selectin^{-/-}マウス、さらに野生型マウス (C57BL/6) の耳介にoxazolone溶液を塗布することによって感作し、その1週間後から2日間隔で同様に塗布を行い浮腫反応を誘発した。耳介中央部の厚みを経時的にdial thickness gageで計測し、誘発前の厚みとの差を耳介の腫脹とし、浮腫反応の指標とした。感作の1週間後、すなわちDay 0の誘発では、野生型マウスで24時間後をピークとする遅延型の反応が観察され、P-selectin^{-/-}マウスでも同様であった。E-selectin^{-/-}マウスでは24時間後まで野生型マウスと同様の挙動を示したものの、24-48時間後では腫脹の減少が見られず、逆に腫脹が増加した結果が得られた (図1)。また、Day 4の誘発では、P-selectin^{-/-}マウスが野生型マウスと同様の挙動を示したのに対し、E-selectin^{-/-}マウスではDay 0とは逆に、腫脹を有意に抑制した。一方、Day 8ではE-selectin^{-/-}マウス、P-selectin^{-/-}マウスともに腫脹を有意に抑制させた。これらのことから、慢性期においてはP-selectin、E-selectinの欠損によって炎症反応を抑制するが、急性期の炎症反応はE-selectinの欠損によりむしろ増悪させることが示唆された。Day 0、48時間後の耳介組織中の肥満細胞を観察してみると、P-selectin^{-/-}マウスは野生型と同様であったのに対し、E-selectin^{-/-}マウスでは有意に増加しているのが確認された (図2)。一方、Day 8、24時間後では、E-selectin^{-/-}マウス、P-selectin^{-/-}マウスともに野生型マウスに比べ、肥満細胞数が有意に減少していた。すなわち、炎症反応と相関し、急性期にはE-selectinの欠損により肥満細胞数が有意に増加、慢性期においてはP-selectin、E-selectinの欠損によ

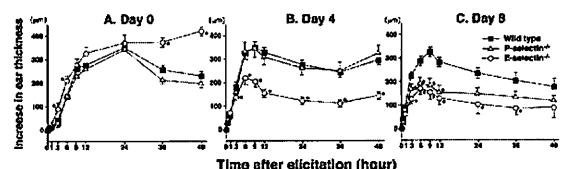


図1. 浮腫反応誘発後の耳介腫脹の推移

って肥満細胞数が減少したと考えられる。

次に、Day 0、24-48時間後にE-selectin^{-/-}マウスで見られた腫脹の増加について詳細を検討するため、抗細胞接着分子抗体を用いた検討を行った。誘発と同時に抗細胞接着分子抗体を適用した場合には、いずれの場合にも誘発の36、48時間後にE-selectin^{-/-}マウスのみならず野生型マウスと比べても有意な腫脹の減少が認められた(図3A)。特に抗P-selectin抗体を適用し

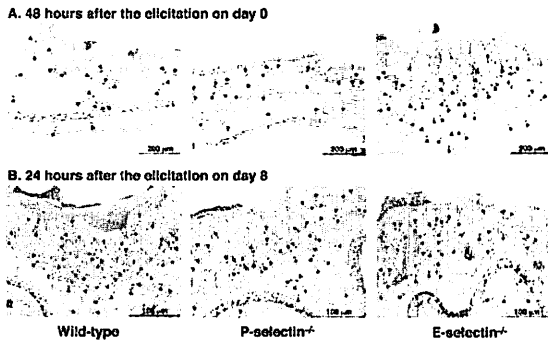


図2. 耳介組織中の肥満細胞数の比較

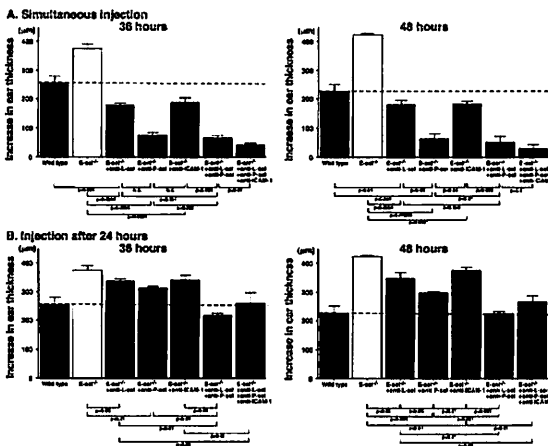


図3. 抗細胞接着分子抗体を適用した際のE-selectin^{-/-}マウスの耳介腫脹の変化。抗体は誘発と同時に(A)または誘発の24時間後(B)に適用した。



図4. 抗P-selectin抗体を適用した際のE-selectin^{-/-}マウスの耳介腫脹と肥満細胞数の変化。腫脹の抑制と肥満細胞数の減少が確認できる。

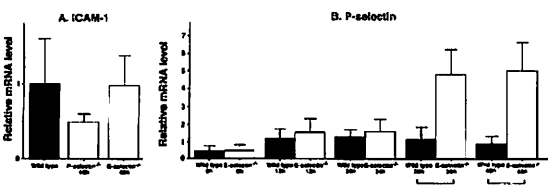


図5. Day 0における耳介組織中のmRNA発現量の比較。ICAM-1の発現量はほぼ変わらないものの、P-selectinの発現量が有意に増加している。

た場合には、野生型マウスの腫脹反応を70-80%阻害した。一方、誘発の24時間後に抗細胞接着分子抗体を適用したところ、誘発と同時に適応した場合ほどではないものの、E-selectin^{-/-}マウスに比べ、有意な腫脹反応の抑制が認められた(図3B)。この場合も抗L-selectin抗体または抗ICAM-1抗体を用いた場合に比べ、抗P-selectin抗体を用いた場合に有意な腫脹の抑制が認められた。またこれらの結果は、肥満細胞数とも相関がみられた(図4)。以上の検討の結果から、E-selectin^{-/-}マウスの腫脹の増加は、他の細胞接着分子、特にP-selectinが肥満細胞浸潤の誘導に関与し、引き起こしていると考えられた。さらにこのことを確認するため、E-selectin^{-/-}マウス耳介中のmRNAを測定したところ、野生型マウスと比べ、Day 0の36、48時間後にそれぞれ4.5、5.6倍と有意なP-selectinの発現量の増加が確認された(図5)。このようにCHの早期段階におけるE-selectinの欠損は、P-selectinの発現増強を引き起こすと考えられた。

ま と め

ADはアレルギー性と遺伝的背景をもつ慢性の皮膚疾患であり、今なお増加傾向にある。本検討では、ADのようなヒト皮膚アレルギー疾患と関連性のある慢性接触皮膚炎のマウスモデルにおけるE-selectin、P-selectinの寄与について明らかにした。慢性の炎症反応は、E-selectinまたはP-selectinの欠損により阻害されるが、急性の炎症反応は、E-selectinの欠損により悪化した。抗体を用いた抗細胞接着分子抗体治療はADに効果があると考えられるが、E-selectin単独の阻害は、急性の炎症反応を増悪させる可能性があるため、その際にはE-selectinとP-selectinの両方を同時に阻害することが好ましいと考える。

文 献

- 1) Tedder TF, Li X, Steeber DA. The selectins and their ligands: adhesion molecules of the vasculature. *Adv Mol Cell Biol.* 28: 65-111, 1999
- 2) Kitagaki H, Fujisawa S, Watanabe K, Hayakawa K, Shiohara T. Immediate-type hypersensitivity response followed by a late reaction is induced by repeated epicutaneous application of contact sensitizing agents in mice. *J Invest Dermatol.* 105: 749-755, 1995
- 3) Kitagaki H, Ono N, Hayakawa K, Kitazawa T, Watanabe K, Shiohara T. Repeated elicitation of contact hypersensitivity induces a shift in cutaneous cytokine milieu from a T helper cell type 1 to a T helper cell type 2 profile. *J Immunol.* 159: 2484-2491, 1997
- 4) Shimada Y, Hasegawa M, Kaburagi Y, Hamaguchi Y, Komura K, Saito E, Takehara K, Steeber DA, Tedder TF, Sato S. L-selectin or ICAM-1 deficiency reduces an immediate-type hypersensitivity response by preventing mast cell recruitment in repeated elicitation of contact hypersensitivity. *J Immunol.* 170: 4325-4334, 2003



Profile

2000年3月 富山大学大学院理工学研究科修了
 2007年6月 金沢大学大学院医学系研究科修了
 2007年4月よりマルホ株式会社 研究部薬理研究グループ所属
 マルホは皮膚科学関連医薬品のプティック・カンパニーを目指しています
 E-mail: fujita_dzi@mii.maruhco.jp