

# VEGF-A promotes IL-17A-producing $\gamma$ $\delta$ T cell accumulation in mouse skin and serves as a chemotactic factor for plasmacytoid dendritic cells

|       |  |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: en<br>出版者: 浜松医科大学<br>公開日: 2016-05-21<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 鈴木, 健晋<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/10271/3009">http://hdl.handle.net/10271/3009</a>                          |

## 論文審査の結果の要旨

尋常性乾癬は、炎症性角化症に属する代表的な皮膚疾患であり、その発症には免疫学的機序が介在し、表皮内に浸潤した Th17 細胞が産生する IL-17A と IL-22 が表皮角化細胞を刺激する結果、その細胞増殖、vascular endothelial growth factor (VEGF)-A 産生などが促されて病態が形成される。Th17 細胞は炎症性樹状細胞 (CD11c<sup>+</sup> DC) が放出する IL-23 によって維持され、さらに形質細胞様樹状細胞 (pDC) が I 型インターフェロン (IFN) を産生することによって病態に関与している。すなわち、乾癬の病態は、pDC から、炎症性樹状細胞、Th17 細胞、そして表皮角化細胞というカスケードで形成され、VEGF-A はエフェクター分子として本症の病態の最終段階に位置すると考えられている。本研究では、乾癬の病態において VEGF-A が pDC にどのような影響を与えるかについて検討し、本症の慢性化のメカニズムの解明を試みた。

申請者らは、乾癬のモデルマウスである表皮角化細胞特異的に VEGF-A を過剰発現した K14-VEGF transgenic (Tg) マウスを用い、野生型マウスと比較した。Tg マウスの皮膚では、IL-23p19 と IL-17A の蛋白発現が増強し、pDC、CD11c<sup>+</sup> DC の数が増加していた。これらの所見はヒトの乾癬と合致する所見であった。また、病変部における IL-17A 産生細胞は  $\gamma\delta$  T 細胞であり、ヒトの Th17 細胞に相当すると考えられた。さらに、Tg マウスではテープストリッピング刺激により、IL-17A 産生  $\gamma\delta$  T 細胞の真皮へのさらなる浸潤も認められた。pDC は VEGF 受容体 (VEGFR) を発現しており、VEGF-A 添加は pDC の I 型 IFN 産生能や細胞周期には影響を与えなかったが、その走化性を高めることが EZ-TAXIScan にて確認された。また、VEGF-A に対する pDC の走化性は VEGFR1、VEGFR2 などに対する抗体によって抑制された。以上の結果より、従来 Th17 細胞によって産生が亢進すると考えられてきた VEGF-A が、本来の血管新生作用に加え、pDC にも直接作用して病変局所への pDC の遊走を惹起することによって本症の慢性化に関与する可能性を明らかにした。本研究は、乾癬の病態に関する新たな知見を加えるものであり、審査委員会では申請者のこれらの研究成果を高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 須田 隆文

副査 浦野 哲盟

副査 永田 年