



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

博士(医学) 鈴木 健晋

## 論文題目

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

(VEGF-A はマウス皮膚において IL-17A 産生性  $\gamma\delta$  T 細胞の浸潤を促し形質細胞様樹状細胞の走化因子となる)

## 論文の内容の要旨

### [はじめに]

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る。その発症・慢性化には免疫学的機序が介在し、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として、細胞増殖、サイトカイン・ケモカイン産生、vascular endothelial growth factor (VEGF)-A 産生を促すことによって病態が形成される。Th17 細胞は炎症性樹状細胞が放出する 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) (IFN- $\alpha$  など) を放出することによって病態に関与している。こうした pDC - 炎症性樹状細胞 - Th17 - VEGF-A という流れからすれば、VEGF-A は病態の最終段階に位置することになる。本研究の目的は、VEGF-A が pDC に対してどのような影響を与えるかを研究することにより、悪循環を形成する乾癬独特の慢性化のメカニズムを解き明かすことにある。マウス皮膚においては IL-17A 産生性 T 細胞は、Th17 細胞ではなく  $\gamma\delta$  T 細胞であり、この細胞についても解析を加えた。

### [材料ならびに方法]

乾癬のモデルマウスである表皮角化細胞特異的に VEGF-A を過剰発現したマウス K14-VEGF transgenic (Tg) mouse を用い、野生型マウス FVB/N wild type (WT) と比較した。皮膚でのサイトカイン発現は、Western blotting と免疫組織染色で行った。皮膚から得た浸潤細胞の表面形質は、フローサイトメトリで解析した。形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell: pDC) や CD11c<sup>+</sup>細胞の単離は Magnetic cell sorting で行った。細胞の走化性は EZ-TAXIScan を用いて解析した。

本実験は組換え動物実験安全委員会の承認を得たうえで行った。

### [結果]

Tg マウスの腹部皮膚では、WT マウスと比較して、IL-23p19 と IL-17A の発現が上昇しており、IL-17A 産生リンパ球、pDC、CD11c<sup>+</sup>樹状細胞の数が増加していた。これらはヒトの乾癬と合致する所見であった。Tg マウスではテープストリッピング刺激により、IL-17A 産生細胞の真皮へのさらなる浸潤も認められた。皮膚浸潤細胞において 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。 $\gamma\delta$  T 細胞には CCR6 が発現しており、そのケモカインである CCL20 の発現が真皮上層に認められた。皮膚浸潤細胞中及び脾細胞中の pDC に VEGF 受容体 (VEGFR) の発現を認

めたが、 $\gamma\delta$ T 細胞は VEGFR を発現していなかった。これにより VEGF-A は pDC に直接働き得るが、 $\gamma\delta$  T 細胞には直接作用しないと考えられた。そこで VEGF-A の pDC に対する影響を検討したところ、IFN- $\alpha$  などサイトカイン産生と細胞周期には影響を与えなかった。しかし、pDC は VEGF-A に対して走化性を示すことが見出された。一方 CD11c<sup>+</sup> 樹状細胞は VEGF-A への走化性を示さなかった。加えて、VEGFR1、VEGFR2、Neuropilin1 に対する抗体の添加は、VEGF-A への pDC の走化性を抑制した。VEGF-A の走化性は、pDC の走化因子として知られるケメリンと同程度であった。

#### [考察]

以上の結果は、VEGF-A を過剰発現したマウスでは、IL-17A 産生性  $\gamma\delta$  T 細胞の浸潤が亢進しており、乾癬モデルとして看做しうることを裏付けた。この乾癬モデルマウスにおいて乾癬の病態に関わる pDC も多数浸潤していた。本来 VEGF は血管新生に関わる因子であるが、それに加えて VEGF-A は pDC のケモカインとしても作用することが明らかとなった。

#### [結論]

本研究は、従来 Th17 細胞によって産生が亢進されると考えられてきた VEGF-A が pDC に直接作用し、pDC はさらに Th17 細胞の活性化をもたらすという悪循環が存在することを明らかにした。この知見は乾癬のサイトカイン・ネットワークにおけるパラダイムシフトを示唆した。