

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1549 号

Protease allergen and tape stripping synergistically promote skin inflammation and antibody production via an IL-33-independent mechanism

(プロテアーゼアレルゲンとテープストリッピングは IL33 非依存的に、相乗的に皮膚炎症および抗体産生を促進する)

清村 咲子 (しむら さきこ)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

ダニ主要アレルゲンと同じファミリーのプロテアーゼであるパピンをマウスに経鼻投与すると上皮由来サイトカイン IL-33 に依存したアレルギー性気道炎症と抗体産生が誘導される。一方、経皮的なアレルゲン感作は、アトピー性皮膚炎のみならず、アレルギーマーチにおいても重要であるが、プロテアーゼによる経皮感作機構の解析は行われていない。我々は最近、パピンの皮膚への塗布により抗体産生を誘導するマウスモデルを構築した。アトピー性皮膚炎と皮膚バリア機能低下の関連が知られている。マウス皮膚のテープストリッピング (TS) によって皮膚バリア機能を人工的に低下させることができる。本研究では、パピンの塗布による経皮感作マウスモデルにおける TS の効果、および IL-33 の経皮感作およびその後のアレルギーマーチにおける役割を解析した。

パピンの耳介塗布により耳介腫脹、皮膚炎症、総 IgE およびパピンの特異的 IgE/IgG1 産生が誘導された。塗布前に TS を行うと応答は増強された。プロテアーゼ阻害剤で処理したパピンのあるいは卵白アルブミン (OVA) の塗布では、応答は低値であった。OVA とパピンの同時塗布により OVA 特異的 IgG1 産生が促進された。IL-33 欠損マウスでも野性型マウスと同様の応答が誘導された。経皮感作後に少量のパピンを経鼻投与すると野性型マウスでは肺への好酸球浸潤が誘導され特異的 IgE 値が維持されたが、IL-33 欠損マウスでは低応答であった。

本研究で、TS とパピンの塗布の併用が皮膚炎症および IgE/IgG1 産生に相乗的に寄与することを示した。この結果は、プロテアーゼアレルゲンがアレルゲン感作に重要な役割を果たすと同時に、搔爬などによる後天的バリア破壊が応答を増強し、アレルゲンへの経皮感作やアトピー性皮膚炎の増悪に関与する可能性を示唆する。IL-33 は、パピンの塗布による皮膚炎症と抗体産生に影響を及ぼさないが、その後のパピンの吸入によるアレルギー性気道炎症と特異的 IgE 濃度の維持に貢献することがわかった。プロテアーゼの作用機序が呼吸器と皮膚とで異なる可能性が示唆された。