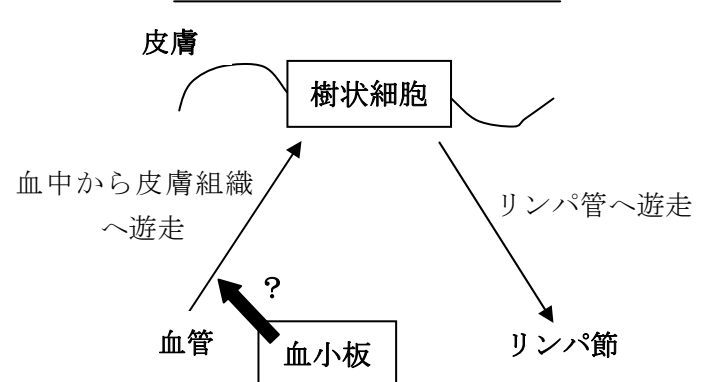


若手研究者育成支援費に係る研究成果報告（ホームページ用）

	(所 属)	(職 名・学 年)	(氏 名)
研究者	京都府立医科大学 皮膚科学	助教	嵯岡 理沙
研究の 名称	血小板を介したアレルギーの新たな治療法の開発に関する研究		
研究のキ ーワード	血小板、樹状細胞、皮膚炎		
研究の 概要	<p>アレルギー性皮膚炎の成立や皮膚のホメオスタシスの維持には、皮膚の抗原提示細胞である真皮樹状細胞やランゲルハンス細胞が重要な働きをすることが知られている。皮膚炎に伴って樹状細胞が皮膚からリンパ管へ遊走した後は、減少した皮膚の樹状細胞を補うため血中から皮膚組織へ樹状細胞が供給されることが明らかにされている。これまでに本研究者は皮膚炎部位での血中から皮膚組織への白血球遊走には血中での血小板—白血球複合体形成が重要であることを解明しており、樹状細胞の皮膚組織への分布においても血小板が関与している可能性が推測されるが、この現象における血小板の役割については明らかでない。</p>  <p>そこで、本研究では、アレルギー性接触皮膚炎モデルマウスを用いて、抗血小板抗体および薬剤を用いて血中の血小板を著しく減少させることにより、末梢血から皮膚組織への樹状細胞の遊走動態におよぼす血小板の役割について検討する。そして、そのメカニズムとして、血小板—白血球複合体形成に重要な接着分子であるP-セレクチンの関与について解析する。さらに、抗血小板薬を用いて血小板活性を抑制することによる皮膚組織への樹状細胞の遊走への影響について検討する。</p>		

研究の背景	<p>血小板は多くの生理活性物質を有し、止血だけでなく炎症を含むさまざまな生体反応に深く関与していることが近年知られるようになった。本研究者は、皮膚の即時型アレルギーモデルマウスおよび慢性接触皮膚炎モデルマウスを用いて、血中の血小板を著しく減少させた状態では即時型アレルギー反応の遅発相および慢性接触皮膚炎における皮膚への白血球の浸潤が著しく減少することを明らかにしている。その機序として、血中での血小板表面のP-セレクトリンを介した血小板—白血球複合体形成と血管への接着、炎症局所での血小板からのケモカインなどの可溶性物質の遊離が皮膚炎組織への白血球遊走に重要であることを解明している。また代表的な炎症性皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎および乾癬患者において、血漿中の血小板活性化マーカーが健常者に比べて有意に上昇し、そのマーカー値が疾患の病勢と相関関係を示すことを明らかにしており、炎症性皮膚疾患の患者では血中の血小板の活性化がおこっており、その活性化した血小板が炎症性皮膚疾患の病態に深く関与している可能性が示唆される。</p>
研究手法	<ol style="list-style-type: none"> ① マウスの耳介皮膚にハプテンを塗布することにより感作させ、その7日後に耳介皮膚にハプテンを再び塗布することにより接触過敏反応を惹起させ、アレルギー性接触皮膚炎モデルマウスを作製した。 ② 一部のマウスに抗血小板抗体または薬剤（ノイラミニダーゼ）を投与することにより、末梢血の血小板を15%以下にまで減少させた。 ③ 蛍光で標識したマウス骨髄由来の樹状細胞を、ハプテン再塗布24時間後のマウスに静脈注射した。 ④ 樹状細胞を静脈注射した6時間後にマウスの耳介皮膚を採取し、蛍光顕微鏡を用いて皮膚組織へ分布した樹状細胞数を解析した。 ⑤ 血小板を減少させたマウスに正常マウス血小板を静脈注射した後に蛍光標識した樹状細胞を静脈注射し、皮膚組織へ分布した樹状細胞数を解析した。 ⑥ 血小板減少マウスにP-セレクトリンノックアウトマウス由来の血小板または抗P-セレクトリン抗体で処理した血小板を静脈注射した後に蛍光標識した樹状細胞を静脈注射し、皮膚組織へ分布した樹状細胞数を解析した。 ⑦ 血小板数が正常なマウスに抗血小板薬（アスピリン、クロピドグレル）を投与した後に蛍光標識した樹状細胞を静脈注射し、樹状細胞の皮膚組織への分布におよぼす抗血小板薬の影響について検討した。

研究の進捗状況と成果	<p>蛍光標識した樹状細胞をマウスに静脈注射すると、血小板を減少させたマウスでは血小板数の正常なコントロールマウスに比べて皮膚組織へ分布した樹状細胞数は有意に減少していた。また、血小板を減少させたマウスに正常マウス血小板を静脈注射してから蛍光標識した樹状細胞を静脈注射すると、皮膚組織へ分布した樹状細胞数は有意に増加した。これらの結果より、血小板が樹状細胞の血中から皮膚組織への遊走において重要な役割を果たしていることが明らかになった。そして、血小板を減少させたマウスにP-セレクチンの欠損した血小板を静脈注射してから蛍光標識した樹状細胞を静脈注射した場合には、皮膚組織へ分布した樹状細胞数は増加しなかった。この結果より、血中から皮膚組織への樹状細胞の遊走には血中でのP-セレクチンを介した血小板—樹状細胞複合体形成が重要であることが示唆された。最後に、マウスに抗血小板薬を投与してから蛍光標識した樹状細胞を静脈注射した場合には、皮膚組織への樹状細胞の分布は著しく抑制され、抗血小板薬による血小板の活性制御は皮膚組織への樹状細胞の遊走を抑制することが解明された。</p>
地域への研究成果の還元状況	<p>研究結果より血小板の活性化が皮膚炎の悪化をひきおこすことが考えられるため、臨床の現場において出血するまで皮膚を搔かないように指導している。また国内および国際学会で研究内容を報告することにより、地域社会へ研究成果を還元できるように取り組んでいる。</p>
今後の期待	<p>今回およびこれまでの本研究者の研究結果より、血中から皮膚組織への白血球遊走には、血中でのP-セレクチンを介した血小板—白血球複合体形成が重要な役割を果たしていることが明らかになった。したがって、抗血小板薬による血小板の活性制御がアトピー性皮膚炎などのアレルギー性皮膚疾患の治療に有用であると考えられ、新規治療法の開発へつながることが期待できる。</p>
研究発表	<p>学会発表</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 皮膚の樹状細胞の機能と遊走における血小板の役割に関する研究. 第108回日本皮膚科学会総会. 平成21年4月24-26日 ; 福岡. 2) 循環血中から皮膚組織への樹状細胞の供給における血小板の役割に関する研究. 第19回日本樹状細胞研究会. 平成21年7月10-11日 ; 兵庫. 3) An important role for platelets in leukocyte recruitment to skin in allergic skin inflammation. The 17th International Contact Dermatitis Symposium. 平成21年11月5-8日 ; 京都. 4) Platelets play important roles in recruitment of dendritic cells to skin in contact hypersensitivity. The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 平成21年12月4-6日 ; 福岡.