

# 学位論文内容要旨

## 論文題目

Overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme (TACE)  
in psoriasis

[乾癬における tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme (TACE)の過剰発現について]

指導(紹介)教授：近藤 慈 天

申請者氏名：川口 雅一

細胞表層に局在する膜結合型タンパク質は、種々の刺激により膜型プロテアーゼによるプロセッシングを受け活性化され、細胞膜上から細胞外へ放出される。この過程はsheddingとよばれ、細胞間相互作用に関わる制御機構として重要な働きがある。Sheddingに関わるプロテアーゼの一つとしてTNF $\alpha$  converting enzyme (TACE)が1997年クローニングされた。TACEは膜結合型として合成されるTNF $\alpha$ のプロセッシングに関わる分子で、活性型TNF $\alpha$ を産生する。さらにノックアウトマウスの解析からはTGF $\alpha$ 、TNF receptorなどのsheddingにも関与するとされている。TNF $\alpha$ は尋常性乾癬の病態に関与することが知られ、TNF $\alpha$ の活性を制御することが新たな治療につながると考えられ、欧米では抗TNF $\alpha$ 療法が乾癬の治療法として効果をあげている。このことから、TNF $\alpha$ の活性を制御するTACEは尋常性乾癬の病態に重要な役割を果たしていると考えられる。我々は乾癬病巣形成におけるTACEの役割を明らかにする目的で、乾癬の病変部と非病変部におけるTACE mRNAの発現をreal-time PCR法で、その局在を免疫組織化学法で検討した。10人の乾癬患者の皮膚を用いて解析したところ、乾癬病変部皮膚では非病変部と比較してTACE mRNAの発現量が増加していた。またTACEの局在は、正常表皮ではTACEは表皮細胞の細胞質に発現が見られ表皮全層に均一に発現していた。乾癬病巣部では表皮細胞の他に炎症細胞にも発現していたが、特に肥満細胞に強発現していた。肥満細胞は乾癬病変部で増加が見られることや、TNF $\alpha$ 産生細胞としても知られており合致する所見と考えた。表皮での発現は病変部と非病変部での差が見られなかったため、病変部での肥満細胞を含む炎症細胞の発現が、real-time PCRでTACE mRNAの発現増加が見られた理由と考えた。

TACE阻害剤によるTNF $\alpha$ の抑制がラット関節炎症モデルで有用であり、慢性炎症に対する効果は抗TNF $\alpha$ 抗体を上回るとの報告がある。乾癬病変部ではTGF $\alpha$ 、関節症乾癬の滑液では可溶性p55、p75 TNF receptorの発現の増加が知られているが、TACEはTGF $\alpha$ やp75、p55 TNF receptorなども切断する。これらのことから、多くの膜結合型タンパク質のsheddingに関与するTACEを調節することにより、新たな乾癬の治療につながる可能性がある。

平成 17年 1月 31日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：川口 雅一

論文題目：Overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme (TACE) in psoriasis [乾癬における tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme (TACE)の過剰発現について]

論文審査員：主審査委員

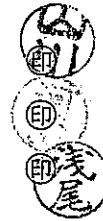
山川 光徳

副審査委員

河田 延男

副審査委員

浅尾 裕信



審査終了日：平成 17年 1月 28日

### 【論文審査結果要旨】

腫瘍壊死因子 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ は、代表的な炎症性サイトカインであり、創傷治癒、神経系や肝臓の再生などといった生体反応に関わっている。膜型 TNF- $\alpha$ はマクロファージなどに検出され、それ自身生理活性を持つが、matrix metallo-proteinase である TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE)によって細胞外部分が切断され、分子量 17 kDa の成熟型となって細胞外へ放出される。

乾癬は、厚い雲母状の鱗屑を付ける紅斑性局面を特徴とする慢性炎症性皮膚疾患である。その病態は、自己免疫反応に基づく T リンパ球の浸潤に起因する表皮ケラチノサイトの異常増殖及び角層下への好中球浸潤である。病変部では T 細胞の 2/3 が CD4 陽性の細胞で、これらが interferon (IFN)- $\gamma$  や interleukin-2 を産生し、IFN- $\gamma$  で刺激されたケラチノサイトが TNF- $\alpha$  などのサイトカインを産生し、オートクライン的にケラチノサイトの異常増殖を促すとされている。

著者は、細胞間相互作用の制御に関わる TACE に着目し、乾癬病変部と非病変部の皮膚における TACE mRNA とその蛋白の発現を比較検討した。その結果、以下のことが明らかとなった。①病変部皮膚では非病変部に比べて TACE mRNA の発現量が増加していた。②TACE は病変部と非病変部で表皮全層に一様に発現していた。③TACE は病変部における炎症細胞にも発現し、特に肥満細胞に強陽性であった。以上の結果より、病変部での TACE mRNA の発現増加は肥満細胞を含む炎症細胞での産生によるものと結論づけた。

【審査結果】本論文は乾癬における TACE の発現を mRNA および蛋白レベルから初めて評価したものであり、精度的にも質的にも優れていると判断された。本審査会では一致して学位授与に値する論文と判定した。

(1,200 字以内)