

7319/172


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Pre-exposure with low-dose UVA suppresses lesion development
and enhances Th1 response in BALB/c mice infected with
Leishmania (Leishmania) amazonensis

(マウス実験的皮膚リーシュマニア症に対する少量長波長紫
外線の影響 —少量長波長紫外線はTh1誘導により病変の
拡大を抑制する—)

氏名 KHASKHELY NEOR MEHAMMAD 印 

論 文 要 旨

[目的] 大量の紫外線は皮膚免疫能を抑制し皮膚感染症を助長することが知られている。しかしながら、皮膚リーシュマニア症において少量長波長紫外線 (UVA) が感染免疫にどのように影響を及ぼすかはよくわかっていない。また、マウス実験では Th1 誘導は皮膚リーシュマニア症に抵抗性に働き、Th2 誘導は感染を助長することが知られているが、少量 UVA 照射によるサイトカイン誘導についての報告はない。我々は少量 UVA の感染免疫に対する作用を調べるため、実験的皮膚リーシュマニア症 BALB/c マウスモデルを用いて、皮膚病理学的及び免疫学的検討を行った。

[方法] (1) 6～8 週令の雄 BALB/c マウスの剃毛した背部に、東芝 Dermaray M-DMR-100 を使用して、 $10\text{J}/\text{cm}^2$ と $30\text{J}/\text{cm}^2$ のエネルギー量の UVA を 4 日間連日照射した。最終照射 12 時間後、マウス背部に 2×10^6 個 *Leishmania(L.)amazonensis* promastigote

論 文 要 旨

(MHOM/BR/73/M2269)を接種し、皮膚病変の発現を12週間観察し、病変の大きさを長径と短径の積で表わした。また、観察終了時に病変部皮膚組織を生検し病理組織学的電顕的検討を行なった。(2)6~8週令の雄BALB/cマウスの剃毛した背部に、(1)と同様にUVAを4日間連日照射した。UVA照射後24時間まで経時的に血清中のIFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-10、IL-12値をsandwich ELISA kitを用いて測定した。さらに、皮膚組織へのIFN- γ 、IL-4の誘導をRT-PCRにて検討した。

[結果] (1)UVA未照射群に比べ照射群では有意に病変の拡大が抑制された。また、10J/cm²よりも30J/cm²のエネルギー量のUVAの方がより病変拡大を抑制した。(2)UVA照射群皮膚組織では未照射群に比べリーシュマニア虫体が少なく、また貪食細胞が多く認められ、貪食細胞の空胞形成も著明であった。(3)血清Th1サイトカインすなわちIFN- γ 、TNF- α 、IL-12はUVA照射後経時的に誘導

論 文 要 旨

され、 $10\text{J}/\text{cm}^2$ よりも $30\text{J}/\text{cm}^2$ のエネルギー量の UVA の方でより誘導された。また、RT-PCR 法でも UVA 照射部皮膚組織に IFN- γ mRNA シグナルが認められたのに対し非照射部皮膚では認められなかった。(4) 血清 Th2 サイトカインすなわち IL-4、IL-10 は UVA 照射後経時的に減少した。皮膚組織の IL-4 mRNA は検出されなかった。

[考察] $10\text{J}/\text{cm}^2$ 及び $30\text{J}/\text{cm}^2$ の小エネルギー量の UVA 前照射によりリーシュマニア皮膚病変拡大が抑制された。これは少量 UVA 照射により Th2 から Th1 への切り換えが起り、その結果、皮膚でのリーシュマニア感染進行が抑制されるものと思われた。

| | | | | |
|---|--------------|-----------------|-------|-------------------------|
| 報告番号 | 課程博 * 論文博 | 第 号 | 氏名 | Khaskhely Noor Mohammad |
| | | 平成 13 年 3 月 6 日 | | |
| 論文審査委員 | | 主査教授 | 佐藤 良也 | 印 |
| | | 副査教授 | 斎藤 厚 | 印 |
| | | 副査教授 | 田中 勇治 | 印 |
| (論文題目) | | | | |
| Pre-exposure with low-dose UVA suppresses lesion development and enhances Th1 response in BALB/c mice infected with <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> | | | | |
| (論文審査結果の要旨) | | | | |
| 上記論文に関して、研究にいたる背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下の審査結果を得た。 | | | | |
| 1. 研究に至る背景と目的 | | | | |
| 紫外線は一般的に皮膚免疫能を抑制し皮膚感染症を助長することが知られている。しかしながら、皮膚リーシュマニア症において少量長波長紫外線(UVA)が感染免疫にどのように影響を及ぼすかはよくわかっていない。また、マウス実験ではTh1誘導は皮膚リーシュマニア症に抵抗性に働き、Th2誘導は感染を助長することが知られているが、少量UVA照射によるサイトカイン誘導についての報告はない。我々は少量UVAの感染免疫に対する作用を調べるため、実験的皮膚リーシュマニア症BALB/cマウスモデルを用いて、皮膚病理学的及び免疫学的検討を行なった。 | | | | |
| 2. 研究内容 | | | | |
| [方法] | | | | |
| 1) 6~8週令の雄BALB/cマウスの剃毛した背部に、東芝Demaray M- DMR -100 を使用して、10J/cm ² と30J/cm ² のエネルギー量のUVAを4日間連日照射した。最終照射12時間後、マウス背部に2×10 ⁶ 個の <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> promastigote (MHOM/BR/ 73/ M2269) を接種し、皮膚病変の発現を12週間観察し、病変の大きさを長径と短径の積で | | | | |

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
 3 *印は記入しないこと。

表わした。また、観察終了時に病変部皮膚組織を生検し、病理組織学的、電顕的検討を行なった。

2) 6~8週令の雄BALB/cマウスの剃毛した背部に、1.と同様にUVAを4日間連日照射した。UVA照射後24時間まで経時的に血清中のIFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10, IL-12 値を sandwich ELISA kitを用いて測定した。さらに、皮膚組織でのIFN- γ , IL-4の誘導をRT-PCR法にて検討した。

[結果]

1) UVA未照射群に比べ照射群では有意に病変の拡大が抑制された。また、10J/cm²よりも30J/cm²のエネルギー量のUVAの方がより病変拡大を抑制した。

2) UVA照射群皮膚組織では未照射群に比べmacrophage, リーシュマニア虫体が多く認められ、macrophageの空胞形成も著明であった。

3) 血清Th1サイトカイン、すなわちIFN- γ , TNF- α , IL-12はUVA照射後経時的に誘導され、10J/cm²よりも30J/cm²のエネルギー量のUVAの方でより強く誘導された。また、RT-PCR法でもUVA照射部皮膚組織にIFN- γ mRNAシグナルが認められたのに対し、非照射部皮膚では認められなかった。

4) 血清Th2サイトカイン、すなわちIL-4, IL-10はUVA照射後経時的に減少した。皮膚組織のIL-4mRNAは検出されなかった。

以上の結果より、10J/cm²及び30J/cm²の小エネルギー量のUVA前照射はリーシュマニア症皮膚病変の拡大を抑制し、これは少量UVA照射によってTh2からTh1へのシフトが起り、皮膚でのリーシュマニア感染の進行が抑制されたためと判断された。

3. 研究成果の意義と学術的水準

リーシュマニア症はWHOが撲滅したい6大疾患のひとつであり、その病態を明らかにすることは、治療法の開発に有用である。原虫と宿主の関係は次第に明らかにされているところであるが、環境因子が感染にどのように関わっているかについてはデータが極めて少ない。一方、紫外線は一般に免疫能を低下させ、感染症を重症化あるいは易感染化することはよく知られている。リーシュマニア症においては大量の紫外線照射により皮疹が増悪するという報告がある。本研究は、少量の長波長紫外線の照射が逆にリーシュマニアの感染を抑えることを初めて明らかにしたものである。また、その機序として紫外線が皮膚においてTh2からTh1へのシフトを誘導し、感染を抑制することを示唆するものであった。その研究内容は、今後の発展を含め、国際的に認められる高水準にあるものと判断された。

以上により、本論文は学位授与に十分に値すると判断した。