

論文審査の要旨

報告番号	総研第 698 号	学位申請者	大久保 葵
審査委員	主査	谷本 昭英	学位
	副査	原 博満	副査
	副査	井上 博雅	副査
			西尾 善彦
			原口 みさ子

CD147 Is Essential for the Development of Psoriasis via the Induction of Th17 Cell Differentiation

(CD147/basigin の Th 細胞分化と乾癬病態形成に関する包括的研究)

CD147/Basigin は 1990 年に共同研究者の金蔵らにより細胞分化に関与する分子として発見された免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜貫通タンパク質である。その後、CD147 は多機能性の分子であることが明らかとなり、多くの細胞膜蛋白を binding partner とし、それらの正常な膜発現をシャペロンとしてサポートすることで多機能を発揮する機序が解明され、CD147 がモノカルボン酸トランスポーター (MCT) の細胞膜発現を介して解糖系を制御し、悪性黒色腫の進展に関わっていることを明らかにした。一方、免疫細胞特に T 細胞の分化・活性化もエネルギーを解糖系に依存している。そこで学位申請者らは CD147 が Th17 の分化を調整し乾癬の病態形成に関与している可能性を考え研究を行った。乾癬患者の CD147 の血清レベルを測定し、皮膚組織を用いて Th17 細胞上の CD147 発現量を検討した。次に CD147 遺伝子を欠損したノックアウトマウスの皮膚組織、脾臓細胞を用いて Th17 細胞数や ROR γ t の発現を測定した。更に乾癬の発症における免疫細胞の重要性を確認するために、骨髄系の造血細胞で選択的に CD147 を欠損する骨髄キメラマウスを作製し検討した。また CD147 の機能を抑制することが報告されているペプチド (AP-9) 外用による乾癬様皮膚炎発症の抑制について検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 乾癬患者、イミキモド誘発性乾癬モデルマウスにおいて、CD147 発現の上昇、皮膚組織真皮内の Th17 細胞における CD147 発現の上昇を認めた。
- 2) CD147 ノックアウトマウスだけでなく、CD147 ノックアウトキメラマウスにおいても、Th17 細胞への分化誘導の低下を認めた。
- 3) CD147 inhibitor をイミキモド誘発性乾癬モデルマウスに外用すると、乾癬発症が抑制された。

本研究では、in vitro の実験で CD147 ノックアウトマウスの脾臓細胞から分離されたナイーブ CD4 陽性 T 細胞から Th17 細胞への分化誘導を行うも ROR γ t 発現はみられなかった。この結果から CD147 がナイーブ CD4 陽性 T 細胞から Th17 への分化誘導に関与していることが示された。また、CD147 ノックアウトキメラマウスを用いて免疫細胞における CD147 の発現が Th17 への分化を誘導し、乾癬の病態形成に関与していることを明らかにした点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。