

氏 名（本籍） 田 畑 伸 子

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 第 2844 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 8 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 62 年 3 月 25 日
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 Low serum levels of dehydroepiandrosterone
(DHEA) in atopic dermatitis may induce high
IL-4 production by lymphocytes.
(アトピー性皮膚炎における IL-4 産生に対する
DHEA の関与)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 田 上 八 朗 教 授 名 倉 宏

教 授 菅 村 和 夫

論 文 内 容 要 旨

アトピー性皮膚炎は、近年増加傾向にある皮膚疾患の一つであるが、その発症機序や治療方針などに、いまだ統一した見解がみられないのが現状である。アトピー性皮膚炎では、I型およびIV型アレルギーの関与することを示唆する多くの研究がなされ、IgE抗体産生に関与するIL-4、IL-5を産生するTh2型のT細胞と、主に、 γ IFN、IL-2を産生するTh1型のT細胞の調節異常が背景をなしていると考えられている。しかしながら、アトピー性皮膚炎におけるこのような調節異常が、どのような原因でおこるのかを明らかにする研究はほとんどない。本研究は、個体のホルモン環境のアンバランスが、アトピー性皮膚炎の成因の一つである可能性を示すことを目的としている。

近年マウスのT細胞について、 γ IFN、IL-2の産生を促進し、主に細胞性免疫を亢進させるTh1と、IL-4、IL-5、IL-10などの産生に関与し、液性免疫能を亢進させるTh2型のT細胞の存在が明らかにされている。副腎由来の男性ホルモンの一つである dehydroepiandrosterone (DHEA) は、このマウスTh1型T細胞のサイトカイン産生を促し、Th2型T細胞のサイトカインの産生を抑制することが証明されている。ヒトにおいても、DHEAが免疫機能の調節に密接に関係していることが以前より指摘されているが詳細な実験報告はない。このDHEAは年齢とともに変化する。つまり、幼少時には低値を示し、20-30歳台にピークに達した後、加齢により徐々に減少する。これはヒトの細胞性免疫能と平行し、液性免疫能とは逆相関する。最近、*in vitro*の実験でも、DHEAがヒトT細胞のIL-2産生を亢進させることが示された。ヒトのT細胞にもマウスのようなTh1、Th2型のT細胞が存在することが示されており、アトピー性皮膚炎では、このTh1に近いT細胞の働きが抑えられ、Th2に近いT細胞が亢進して、IL-4、IL-5の産生が増加し、高IgEの病態を形成すると考えられている。

以上のような点から私たちは、アトピー性皮膚炎患者の病態にDHEAが関与する可能性があるのではないかと考えた。まず、20-30歳台の男性アトピー性皮膚炎患者の血清DHEAレベルを測定し、正常人と比較した。19歳から30歳までの男性アトピー性皮膚炎患者47人、年齢のマッチした男性正常人53人からほぼ同時刻に採血し、血清DHEA値を比較した。DHEA値は、年齢によって変化するのので、年齢によって3群に分けて検討したところ、いずれの群においてもアトピー性皮膚炎患者の血清DHEA値は正常人に比べ有意に低下していた。

次に、リンパ球のIL-4、IL-5の産生に対するDHEAの作用を調べるために、12人の正常人の末梢血から単核球を分離し、DHEAで前処理したものとししないもの間で、ConA刺激によるIL-4、IL-5の産生量を測定し比較した。この結果、DHEA前処理により、IL-4の産生量は低下

することがわかった。IL-5については一定の結果は得られなかったが、前処理により低下する傾向があった。

これらの結果より、私たちは、DHEAがアトピー性皮膚炎のIL-4、IL-5の産生亢進に対して調節因子として働いている可能性があると考えた。しかし今回の検索では、実際にDHEAと患者の血清IgE値、重症度との間に相関はみられなかった。IgE産生や重症度にはDHEA以外の様々な要因が関与しているため、一因子のみの検索でははっきりした傾向をとらえることはむずかしいものと考えた。またDHEAはACTHにより調節を受けているが、他の副腎由来のステロイドであるcortisol、DHEA-Sとの間の相関は弱いものだった。DHEAは末梢組織で状況に応じてDHEA-Sから変換されるため、DHEAに特異的な調節がなされている可能性もあると思われる。

私たちは本研究において、ヒトT細胞のIL-4、IL-5の産生に対するDHEAの作用について検討し、アトピー性皮膚炎のIL-4、IL-5の産生亢進に対して、DHEAが調節因子として働き得ることを明らかにした。これは、ホルモンと免疫、アレルギーとの関連の一端を示し、複雑な発症要因をもつアトピー性皮膚炎の病態形成の解明に、新しい視点を提供するものと考えられる。

審査結果の要旨

アトピー性皮膚炎は、本邦においては最近急激に増加し、社会問題化すらしている若年層の難治性疾患である。本症では、I型およびIV型アレルギーの関与が示唆されており、IgE抗体産生に関与するIL-4、IL-5を産生するTh2型のT細胞と、主に、 γ IFN、IL-2を産生するTh1型のT細胞の調節異常が背景をなすと考えられている。しかし、現在まで、アトピー性皮膚炎におけるこのような免疫の調節異常が、個体のどのようなホルモン環境でおこるのかを明らかにする研究はほとんどない。

さて、副腎由来の男性ホルモンの一つである dehydroepiandrosterone (DHEA) は、マウスでTh1型T細胞のサイトカイン産生を促し、Th2型T細胞のサイトカインの産生を抑制することが証明されている。ヒトにおいても、DHEAは年齢とともに変化し、幼少時には低値を示し、20-30歳台にピークに達した後、加齢により徐々に減少するという細胞性免疫能と平行した変化を示し、液性免疫能とは逆相関する。

これらのことを踏まえて、本論文の著者田畑伸子は、アトピー性皮膚炎患者の病態にもDHEAが関与する可能性を探るべく、このホルモン値の高い成人男性を対象に、アトピー性皮膚炎患者と、正常人との血清DHEAレベルの測定比較をおこなった。19歳から30歳までの男性アトピー性皮膚炎患者47人、年齢のマッチした男性正常人53人からほぼ同時刻に採血し、血清DHEA値を比較した。DHEA値は、年齢によって変化するため、3群の年齢層に分けて検討した。その結果、いずれの群においてもアトピー性皮膚炎患者の血清DHEA値が正常人に比べ有意に低下していることを認めた。

次に、リンパ球のIL-4、IL-5の産生に対するDHEAの作用を調べるために、12人の正常人の末梢血から単核球を分離し、DHEAで前処理したものとししないもの間で、ConA刺激によるIL-4、IL-5の産生量を測定し比較した。この結果、DHEA前処理により、IL-5については低下する傾向、IL-4の産生量は明らかな低下を示した。このことより、DHEAがアトピー性皮膚炎のIL-4、IL-5の産生亢進に対して調節因子として働いている可能性が示唆された。

本論文が、ヒトT細胞のIL-4産生に対するDHEAの抑制作用を明らかにし、アトピー性皮膚炎患者における低下が明らかに存在することを示した臨床的意義と、ホルモンと免疫という、アトピー性皮膚炎の病態形成の解明に、新しい視点を開いたことは、学位に十分値するものである。