

26H-pm01

IID 型分泌性ホスホリパーゼ A₂ は乾癬を抑制する

○三木 寿美¹, 山本 圭¹, 村上 誠^{1,2} (¹都医学研・脂質代謝, ²JST・CREST)

【目的】ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) はリン脂質から脂質メディエーターを動員することで炎症に関与する。炎症の抑制には抗炎症性脂質メディエーターが関与するが、その産生に関わる PLA₂ 分子種は不明であった。我々は、リンパ節の CD11c⁺陽性細胞(樹状細胞:DC)に発現している IID 型分泌性 PLA₂(sPLA₂-IID)が Resolvin D1 などの DHA 由来の抗炎症性脂質メディエーターを動員して接触性皮膚炎(Th1 応答)を抑制する「Resolving sPLA₂」であることを報告した(Miki *et al*, *J Exp Med* 2013)。今回、本酵素が乾癬(Th17 応答)を抑制することを見出したので報告する。

【方法・結果】sPLA₂-IID 欠損 (*Pla2g2d*^{-/-}) マウスにイミキモド(IMQ)誘導性乾癬モデルを適用すると、野生型マウスよりも皮膚の肥厚が増悪し、皮膚とリンパ節における Th17 サイトカイン(IL-17A, IL-22)の遺伝子発現および IL-17A/IL-22 陽性 T 細胞の皮膚への浸潤が増加した。一方、表皮細胞の産生する各種炎症性サイトカインの発現は野生型マウスと差がなかった。リンパ節の脂質メタボローム解析を行った結果、*Pla2g2d*^{-/-}マウスでは DHA とその代謝物が減少しており、これらの抗炎症性脂質は初代培養 DC を IMQ 刺激した際の IL-23 産生を抑制した。さらに、sPLA₂-IID 過剰発現(*Pla2g2d*-TG)マウスに同モデルを適用すると、*Pla2g2d*^{-/-}マウスとは逆に皮膚の肥厚が減弱し、IL-17A/IL-22 産生細胞の皮膚への浸潤が抑制され、リンパ節の DHA 代謝産物が増加した。

【考察】以上の結果から、sPLA₂-IID は Th1 優位の接触性皮膚炎の寛解に関わるのみならず、Th17 優位の乾癬に対しても抑制的に機能することが明らかとなった。したがって、sPLA₂-IID により動員される抗炎症性脂質メディエーターは Th1/Th17 免疫応答の関与する疾患の治療に有用である可能性が期待される。