

審査の結果の要旨

氏名 長瀬 洋之

本研究は、アレルギー性炎症において重要な役割を演じていると考えられる好酸球の遊走、活性化に関わる好酸球ケモカイン受容体の発現・機能とその制御機構を明らかにすることを目的としたものであり、以下の結果を得ている。

1. 好酸球の機能的ケモカイン受容体発現を明らかにする目的で、リガンド側からの包括的解析を行った。その手段として、EPO 活性定量による簡便な遊走アッセイ系が新規に確立された。この系を用いて、末梢血好酸球は CCR3 リガンドのみに対して遊走しうること、中でも eotaxin が最強のリガンドであることが示された。また、RANTES, MCP-3 等の CCR3 と CCR1 双方に結合しうるリガンドについては、抗体による阻害実験で遊走の責任分子は CCR1 ではなく、CCR3 であることが確認された。
2. ケモカイン受容体側からの包括的検討を行い、CXCR4 mRNA が CCR3 mRNA に並んで、好酸球で構築的に強く発現していることが初めて示された。CXCR4 蛋白の表面発現が誘導可能であり、リガンドの SDF-1 は eotaxin に匹敵する遊走を誘導し、CXCR4 が機能的受容体であることが示された。また、CXCR4 発現は Th2 サイトカインで抑制、Th1 サイトカインで増強されるが、CCR3 は殆ど発現制御を受けていないことが示された。さらに、CXCR4 のサイトカインによる発現調節は細胞種特異的であることが示された。CXCR4 のリガンドである SDF-1 が構築的に多くの非炎症組織に発現し、発現調節を受けていないこと、好酸球 CXCR4 発現が Th2 サイトカインで抑制されることから、CXCR4/SDF-1 はアレルギー性炎症局所への好酸球集積に直接関与するというより、非炎症部位に好酸球を導き、保持、係留 (anchoring) する可能性が述べられた。

3. 臨床的に好酸球集積を消失させることが知られているステロイドの好酸球ケモカイン受容体の発現への影響を検討した。グルココルチコイドは、CCR3 発現へは影響を及ぼさないが、CXCR4 発現を機能変化を伴って著明に増強することが示された。この結果より、グルココルチコイドは流血中の好酸球 CXCR4 発現を増強することにより、非炎症組織に発現する SDF-1 への感受性を高め、非炎症組織への流出を増加させる結果、アレルギー性炎症部位への局所集積を低下させる可能性が述べられた。また、好酸球と異なり好中球 CXCR4 発現はグルココルチコイドの影響を殆ど受けておらず、グルココルチコイドの全身投与により流血好酸球は速やかに消失するが、流血中の好中球の数が減らないという臨床的知見を一部説明する可能性が述べられた。
4. 実際の生体内炎症局所での好酸球ケモカイン受容体発現を、好酸球性肺疾患患者の気管支肺胞洗浄液 (BALF)中の好酸球および末梢血好酸球を同時に比較することで検討した。流血中で発現していない受容体は、BALF 好酸球で新規に発現することはなく、質的な発現パターンの差異が無いことが示された。量的には CCR3 は BALF 好酸球で発現が低下する一方、CXCR4 発現は弱いながら増加しており、各々のリガンドに対する機能的変化も伴っていた。炎症局所でも流血中と発現パターンに質的な差異がないことから好酸球の炎症局所集積、活性化においても CCR3 の中心的な役割が想定されたが、生体内での CXCR4 の役割に関しては今後の検討課題であるとした。

以上、本論文は好酸球に対するケモカインの遊走誘導能を包括的に検討することで、CCR3 リガンドの重要性を示した。また、ケモカイン受容体発現の包括的解析を通じて、好酸球に CXCR4 が機能的に発現しうることを初めて示し、その発現制御パターンを明らかにすると共に、生体内でも実際に好酸球 CXCR4 が発現しうることを示した。本研究はケモカイン・ケモカイン受容体の作用を介した、好酸球の生体内分布の決定機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。