

## 審査の結果の要旨

氏名 前田大輔

本学位論文は、遅延型過敏症の一つである接触過敏症が起こるための第一歩である感作の過程で、真皮から所属リンパ節に移動する細胞群の機能を解析した結果を述べたものである。二つの章から成り、第一章はこの細胞群を単離して、これらがリンパ節に移動した後に産生する主にサイトカインなどの液性因子を明らかにすることによって、その機能的な特徴を捉える試みが述べられている。第二章では第一章の解析の結果、特徴的であることが明らかになった分子であるシクロオキシゲナーゼ (COX)-2 及びその産物であるプロスタグランジン類が、接触過敏症の感作と因果関係を持つかどうかを検証している。

免疫応答は分子の相互作用だけでなく、種類の異なる免疫細胞の局在や時空的なありかたと相互関係、いわゆる細胞交通、によって制御されている。この制御機構には、細胞表面の糖鎖と糖鎖認識分子が重要な役割を果たしている例が多い。細胞表面レクチンである macrophage galactose-type C-type lectin (MGL) を発現しているマクロファージ系細胞の免疫学的な機能が注目されるのは、この糖鎖認識分子がこれを発現する細胞をナビゲートしている可能性があるからである。接触過敏症の感作においては、表皮に局在するランゲルハンス細胞が抗原を取り込み、表皮から所属リンパ節へ遊走することが知られているが、MGL 陽性細胞も真皮から所属リンパ節に移動することが最近明らかになった。感作が成立していれば、耳介に抗原を塗布すると耳の腫脹が見られるが、感作時の所属リンパ節における MGL 陽性細胞数の増加の度合いはこれと相関しており、MGL 陽性細胞の移動を阻害すると耳の腫脹は減少する。学位申請者による本研究では、感作成立に到る過程で MGL 陽性細胞の機能の一つが、リンパ節に移動した後に COX-2 によってプロスタグランジンを産生することであることを示唆した。

本研究ではまず、抗原を皮膚に投与した後の所属リンパ節において、どのような液性因子の遺伝子発現が変化しているかを調べた。その結果、IL-1 $\alpha$ 、IL-6、IL-12p40、TNF- $\alpha$ 、inducible nitric oxide synthase (iNOS)、COX-2 の遺伝子発現が、ハプテンを塗布した後の所属のリンパ節に比べて増加していることが示された。リンパ節から細胞を回収して浮遊液とし、抗 MGL 抗体によって MGL 陽性細胞を得た後に同様な比較を行なうと、COX-2、IL-1 $\alpha$ 、IL-1ra 遺伝子が、高発現であった。これらの遺伝子発現の変化が皮膚からリンパ節に遊走した MGL 陽性細胞に発現しているためと考えられた。

第二章では、それらの内の COX-2 に注目した。蛋白質が実際に発現していることを免疫組織化学的に示し、産物である PGE<sub>2</sub> が産生されていることを ELISA で定量して示した。これらから、経皮的に抗原感作されたマウスのリンパ節において MGL 陽性細胞が COX-2 介在的に PGE<sub>2</sub> を産生している

ことが示された。抗 MGL 抗体を皮下投与すると MGL 陽性細胞の皮膚からリンパ節への遊走が阻害されることが知られていたため、この条件下で抗原投与後のリンパ節での PGE<sub>2</sub> 産生が減少するかどうかを調べた。抗体を投与すると、抗原投与 24 時間後のリンパ節での MGL 陽性細胞数は、コントロール群の 40% であった。このリンパ節細胞からの 24 時間の PGE<sub>2</sub> 産生量は 66% であり、すなわち遊走阻害によって PGE<sub>2</sub> 産生が減少した。そこで次に、COX-2 選択的阻害剤である NS-398 を投与して、リンパ節への MGL 陽性細胞遊走数と、抗原を耳介に塗布して過敏症を惹起させた時の耳の腫脹にどのような影響があるかを検証した。投与群では細胞遊走数には影響がないが、七日後に抗原を投与した時の耳の腫脹は 58% に減少した。以上から、遅延型過敏症の感作時に所属リンパ節において感作の成立が COX-2 によるプロスタグランジンの産生を介して増強されていることが明かとなった。

遅延型過敏症モデルにおいて、MGL 陽性細胞が抗原感作に伴って皮膚からリンパ節に移動し、ここにおいて PGE<sub>2</sub> を産生し、おそらく他の免疫細胞にシグナルを伝えることによって、感作の成立を補助し、増強することが示された。このような免疫応答の初期に COX-2 及びプロスタグランジンが介在することはこれまで全く知られていなかった。このように免疫学と薬物治療学に大きく貢献する本研究を行った学位申請者である 前田 大輔 は博士（薬学）の学位を得るにふさわしいと判断した。