

審査の結果の要旨

氏名 永谷勝也

本研究は、抗原誘発実験的喘息モデルマウスにおける経口トレランスの誘導とそのメカニズムについて解析したものであり、下記の結果を得ている。

1) Ovalbumin(OVA)誘発喘息モデルマウスにおいて、OVA の経口投与により気道内好酸球増多のみならず気道過敏性をも抑制しうるか、また、OVA の投与量が経口トレランスの誘導にどのように影響するのかについて検討した。対照群と比較し、低用量および高用量 OVA を経口投与した群で、BALF 中の好酸球分画および血清総 IgE が抑制された。また OVA を経口投与した群で、喘息モデルにおいて気道過敏性を反映する PC₂₀₀Mch が有意に高く、経口トレランスによる気道過敏性の抑制が確認された。また同時に摘出した肺の病理組織像でも、対照群と比較し、低用量および高用量の OVA 投与群では、傍気管支および傍血管領域の炎症性細胞浸潤の著明な抑制を認めた。抑制の程度は、気道内好酸球増多、気道過敏性、病理組織像の全てにおいて OVA の低用量投与群に比べ、高用量投与群で強く、このモデルでの経口トレランスが投与量依存性であることが示された。

2) 抗原の経口投与時期によって経口トレランスの誘導がどのように影響されるのかについて検討した。初回腹腔内感作前の経口投与では BALF 中の好酸球分画、血清総 IgE、および気道過敏性のいずれも、非経口投与群と比べ、著明に抑制されたが、2 回目腹腔内感作後の経口投与ではいずれも抑制されなかった。また、肺組織における IL-4、IL-5、IL-13、Eotaxin 遺伝子発現はいずれも、初回腹腔内感作前の経口投与群で抑制されたが、2 回目腹腔内感作後の経口投与群では抑制されなかった。IFN- γ 、IL-10 および TGF- β については各グループ間で特に差を認めなかった。また、2 回の腹腔内感作の中間の時期のみに OVA を経口投与した場合にも、気道内好酸球増多、血清総 IgE、気道過敏性のいずれも抑制が見られた。これらの結果により、感作が完全に成立した時期では、経口トレランスの誘導はできないものの、感作がいまだ進行中の状態であれば、十分に経口トレランスを誘導することが可能であることが示唆された。

3) OVA 誘発喘息モデルマウスにおいて、経口投与したマウスの脾細胞の移入で、経口トレランスが移入されるのかについて検討した。OVA を経口投与した群では、BALF 中の好酸球分画および血清総 IgE が対照群とほぼ同程度にまで抑制されているが、OVA を経口投与したマウスの脾細胞を移入した群では対照群と比べて、BALF 中の好酸球数の著明な抑制を認めたものの、血清総 IgE の抑制は認められなかった。さらに腹腔内感作後においても、経口トレランスが移入されるかどうかについて検討した。OVA を経口投与したマウスの脾細胞を移入した群では、

対照群と比べて、BALF 中の好酸球数の抑制を認めたものの、血清総 IgE の抑制は認められなかった。これらの結果により、細胞移入によって気管支局所の炎症は抑制されるものの、OVA による感作そのものは抑制されないことが示唆された。

4) 経口トレランスの移入における抑制性細胞について検討した。OVA を経口投与したマウスの全脾細胞を移入した群では、対照群と比べて BALF 中の好酸球の抑制を認め、全脾細胞より APC を除去すると著明に抑制が解除された。CD4、CD8 陽性細胞を除去した群でも部分的に抑制の低下を認めた。その程度は CD8 陽性細胞に比べて CD4 陽性細胞の方が大きかった。この結果より、脾細胞の養子移入による、経口トレランスの移入に関与する抑制性細胞は、T 細胞のみならず APC も重要であることが示唆された。次に、APC を構成する樹状細胞、B 細胞、マクロファージのうち、どの細胞群が最も重要であるかを調べるため、OVA を経口投与したマウスの全脾細胞より CD11c、CD11b、CD19 陽性細胞をそれぞれネガティブセレクションにより除去した。対照群と比べ、BALF 中の好酸球数は、CD11c 陽性細胞を除去した群では有意な増悪を認め、CD11b 陽性細胞を除去した群でも著明な抑制の解除が見られたが、CD19 陽性細胞を除去した群では抑制への影響は見られなかった。CD11c および CD11b 陽性細胞のネガティブセレクションで経口トレランスの移入が妨げられたことより、経口トレランスの移入において、脾細胞のうち特に CD11b 陽性のミエロイド系樹状細胞が重要である可能性が示唆された。

以上、本論文は、抗原誘発実験的喘息モデルマウスにおいて、原因抗原の経口投与により経口トレランスを誘導することで、ヒトの気管支喘息の主病態である気道過敏性をも抑制できることを明確に示し、その経口トレランスの移入実験により経口トレランスの誘導における抑制性樹状細胞の重要性を示したものであり、臨床応用が期待される経口トレランスのメカニズムの解明に重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。