

## 審査の結果の要旨

氏名 奥西勝秀

本研究は、これまで明らかでなかった、初期免疫応答におけるシステニルロイコトリエン(cysteinyl leukotrienes: cysLTs)の役割を、マウス喘息モデル及び *in vitro* の実験系を用いて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. BALB/c マウス(雄 7 週齢)を、卵白アルブミン(ovalbumin: OVA)/水酸化アルミニウムゲル(alum)で全身感作することにより、肺での cysLTs 産生は、生理食塩水投与対照群と比較して、有意に亢進した。更に、ロイコトリエン拮抗薬(cysLT1 receptor antagonist: LTRA)の投与は、OVA/alum 全身感作で誘導される気道過敏性(airway hyperreactivity: AHR) の亢進、及び肺での Th1、Th2 型サイトカインの産生上昇を、有意に抑制した。一方、LTRA の投与は、OVA/alum 全身感作により誘導される血清中免疫グロブリン(immunoglobulin: Ig) E 及び IgG の産生亢進を抑制しなかった。すなわち、LTRA は、IgE 産生の抑制を介さない経路で、その効果を発揮する可能性が示唆された。
2. OVA/alum で全身感作されたマウスでは、生理食塩水投与対照群と比較して、気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid: BALF)中 PGE<sub>2</sub>濃度が有意に上昇した。LTRA 投与は、OVA/alum 全身感作と比較して、更に、有意に BALF 中プロスタグランジン(prostaglandin: PG) E<sub>2</sub>濃度を上昇させた。LTRA と非特異的シクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase: COX)阻害剤であるインドメタシン(indomethacin: Ind)の同時投与は、BALF 中 PGE<sub>2</sub>濃度を有意に低下させ、AHR 及び肺でのサイトカイン産生に対する LTRA の抑制効果を、有意に解除した。PGE<sub>2</sub>は、少なくともアレルギー性気道炎症においては、免疫抑制的に作用すると考えられている。これらの結果から、LTRA が、抗原全身感作により誘導される肺での初期免疫応答において、PGE<sub>2</sub>産生亢進を介してその作用を発揮する機序が存在する可能性が、示唆された。
3. LTRA の T 細胞に対する効果を *ex vivo* の系でも検討した。BALB/c マウスを OVA/alum で day 0 に感作後、一部のマウスに、プラニルカスト(pranlukast hydrate: Prl) 又は Prl + Ind を days 0-10 に連日投与し、day 11 に、各マウスから脾細胞及び CD4<sup>+</sup> T 細胞を取り出し、*in vitro* での OVA 再刺激に伴う脾細胞の反応、及び OVA 抗原

が提示された場合の CD4<sup>+</sup> T 細胞増殖能を検討した。脾細胞を OVA で *in vitro* で再刺激した際に誘導される細胞増殖、Th1, Th2 いずれのサイトカイン産生、及び OVA 抗原に対する CD4<sup>+</sup> T 細胞の増殖は、Prl 投与群で有意に抑制されていた。すなわち、OVA による T 細胞のプライミングを、Prl が有意に抑制することが示唆された。

4. LTRA の樹状細胞 (dendritic cell: DC) に対する効果を、*ex vivo* 及び *in vitro* の系を用いて検討した。まず、*ex vivo* では、マウスを OVA/alum で day 0 に全身感作後、一部のマウスに Prl または Prl+Ind の投与を行い、day 11 に脾臓から DC を取り出し、DC の抗原提示能及びサイトカイン産生能について検討した。そして、*in vivo* での LTRA 投与が、OVA 全身感作により亢進する DC の抗原提示能及びサイトカイン産生能を有意に抑制することを確認した。更に、LTRA の DC への直接作用の検討の為にに行った *in vitro* の実験においても、LTRA が、DC のアロ抗原提示能を有意に抑制することを確認した。
5. OVA を抗原として、アジュヴァントとして、alum の代わりに完全フロイントアジュヴァントを用いることにより誘導される、Th1 に偏向した反応及び DC からのサイトカイン産生亢進も、LTRA が有意に抑制することを確認した。
6. マウス喘息モデルにおいて、抗原感作初期の LTRA の投与が、その後抗原吸入により誘導される AHR、好酸球性気道炎症、及び気道上皮細胞からの粘液産生の進展を、有意に抑制することを確認した。更に、抗原吸入前抗原感作初期の LTRA 投与は、抗原吸入後の肺 DC の抗原提示能をも抑制することを確認した。

以上、本論文は、マウス喘息モデル及び *in vitro* の実験を用いて、抗原により誘導される免疫応答初期における cysLTs の役割及び LTRA 投与の効果を明らかにした。すなわち、免疫応答初期において、LTRA が、DC 機能の抑制を介して、抗原により誘導される T 細胞プライミングを抑制し、その結果、Th1、Th2 型いずれの免疫応答をも抑制することが示された。更に、LTRA は、アレルギー性免疫応答において、少なくとも *in vivo* では、PGE<sub>2</sub> 産生亢進を介してその効果を発揮している部分がある可能性が示唆された。本研究は、これまで明らかではなかった cysLTs の新たな役割を解明し、臨床における LTRA 投与の適応拡大の可能性を示唆する、重要な研究と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。