

審査の結果の要旨

氏名 中込 一之

本研究は、気管支喘息の特徴の一つである気道過敏性亢進の誘導に、どの細胞が最も重要な役割を果たしているかにつき、抗原感作個体から免疫担当細胞を分離し naive 個体に移入する系を使用することによって、検討したものであり、下記の結果を得ている。

1, 抗原全身感作後の脾細胞の受身移入により、少なくとも移入4日目から10日目の間に、naiveマウスに気道過敏性亢進の誘導を再構築することができた。この気道過敏性亢進の程度は移入細胞数に依存した。この移入により誘導される気道過敏性亢進は好酸球性気道炎症を伴わなかった。

2, Th2反応を誘導する抗原によって感作された脾細胞のnaiveマウスへの移入は気道過敏性亢進を誘導したが、Th1反応を誘導する抗原及びadjuvantによって感作された脾細胞の移入では気道過敏性亢進を誘導しなかった。

3, 移入された脾細胞の一部は肺に到達し、一部のT細胞はさらなる抗原の刺激無しで、局所で増殖していた。

4, 移入されたマウス(recipient)の気管支肺胞洗浄(BAL)液では、IL-4およびIL-5の増加が見られ、interferon(IFN)- γ の増加は見られなかった。すなわちTh2型免疫反応が気道過敏性亢進の誘導に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

5, 抗原全身感作したマウスの脾細胞をin vitroで抗原再刺激をすることで、抗原全身感作したマウス脾細胞をin vitroで再刺激しない場合と比べ、1/50の細胞数で同等の気道過敏性亢進を誘導することができた。また、recipientのBAL液中のTh2サイトカインもin vitroで抗原再刺激した脾細胞の移入により増加した。

6, Depletion 及び positive selectionの結果からは、CD4⁺CD62L^{low} memory/effector Th2 細胞が移入によって誘導される気道過敏性亢進に最も重要な役割を果たしていることが示された。

7, IL-10により抗原に対する初期の免疫反応を抑制することで、移入によって誘導される気道過敏性亢進の形成が抑制された。

以上、本論文は抗原感作個体から免疫担当細胞を分離し naive 個体に移入する系を使用することで、CD4⁺CD62L^{low} memory/effector Th2 細胞が、好酸球性気道炎症と独立して、気道過敏性亢進の誘導に最も重要な役割を果たしていることを明らかにした。従来、好酸球性気道炎症の持続又は好酸球と CD4 陽性 T 細胞

の協調が気道過敏性亢進の誘導に必須と考えられており、T細胞のみで気道過敏性亢進を誘導できるとは考えられていなかった。気道過敏性亢進は様々な機序で誘導されうると考えられるが、そ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。