

審査の結果の要旨

氏名 今村 充

本研究は、アレルギー性炎症におけるスタチンの抑制機序を明らかにするため、マウスを卵白アルブミン(OVA)で感作して惹起されるアレルギー性気道炎症モデルを用いてスタチンの効果の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 抗原感作期にコントロール(生理食塩水) またはプラバスタチン(PR)を腹腔内投与した後、脾臓を取り出し、脾細胞を抗原で再刺激した結果、PR はコントロール群に比べ、抗原特異的な脾細胞の増殖反応や IL-5 産生を抑制した。また、抗原感作後に脾細胞を抗原で再刺激する際に、PR 及びシンバスタチンを培養上清に添加することで、脾細胞の増殖反応、IL-5 産生が同様に抑制された。スタチンが感作期における脾細胞の免疫応答を抑制することが示された。また、PR により IL-17 産生も抑制された。
2. アレルギー性気道炎症モデルに対して、抗原吸入期にコントロール(生理食塩水)または PR を投与した結果、PR 投与群ではコントロール群に比べて気道の好酸球性炎症が抑制され、気管支肺胞洗浄液中の IL-13, TGF- β が抑制された。また、PR 投与群では血清 IgE、IgG1 が抑制された。
3. アレルギー性気道炎症モデルマウスから胸腔リンパ節を取り出し、抗原で再刺激した際に、IL-5・IL-17 産生が PR 投与群で抑制された。リンパ節細胞における抗原特異的な免疫応答を PR が抑制することが示された
4. 気道炎症モデルの肺から CD11c 陽性細胞を取り出し、OVA 特異的に反応する T 細胞受容体を持つ DO11.10 マウスの脾臓由来の CD4 陽性 T 細胞と共に培養した。PR 投与群由来の肺 CD11c 陽性細胞では、コントロール

群に比べ、細胞の増殖反応が抑制された。PR が肺局所の抗原提示細胞の抗原提示能を抑制することが示され、気道炎症抑制の一つの機序と考えられた。また表面マーカーによる検討から、肺 CD11c 陽性細胞は主に樹状細胞と考えられ、PR が肺樹状細胞の抗原提示能を抑制することが示唆された。一方、抗原感作後に蛍光色素が結合した抗原を気管内投与し、その後にリンパ節を蛍光顕微鏡下に観察を行い、リンパ節への抗原提示細胞の移動を評価する実験系で、PR 投与群ではコントロール群に比べて効果が明らかでなかった。以上の検討により、スタチンが気管支喘息の治療薬として有用な可能性が示唆された。

以上、本論文はスタチンのマウス気道炎症モデルへの効果の検討から、スタチンの好酸球性気道炎症抑制効果の作用機序の一つとして、感作期における抗原特異的免疫応答を抑制すること、肺樹状細胞の抗原提示能を抑制すること、脾臓、胸腔リンパ節での IL-17 産生を抑制することを明らかにした。本研究はこれまで知られていなかった、アレルギー性疾患に対するスタチンの作用機序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。