

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 瀬 瀬 力 也

本研究はアレルギー性疾患の病態において中心的と位置づけされる慢性アレルギー性炎症のメカニズムを明確にすることを目的に、慢性アレルギー性炎症局所での好塩基球の動態制御機構の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 慢性アレルギー性炎症局所組織での産生が報告され、慢性化に関与していると想定される因子のうち、線維芽細胞が主要な産生細胞と考えられているサイトカイン SCF と IGF-I に関して、好塩基球に対する作用を検討した。その結果、両者は好塩基球の anti-IgE 抗体、高親和性 IgE レセプター FcεRIα に対する抗体である CRA-1 抗体、TPA による脱顆粒を増強したが、他方、MCP-1、FMLP、C5a による脱顆粒には影響を及ぼさず、そのレパートリーが共通していた。SCF と IGF-I の影響を好塩基球活性化マーカーの点から検討したところ、表面活性化マーカー CD11b および CD69 は、SCF または IGF-I 単独と比べ、両者の共刺激により明らかな発現増強を認めた。一方、IL-3 との協調作用は認めなかった。
2. 弱い抗原刺激下でも、慢性アレルギー性炎症の持続が臨床的に観察されるとともに、抗原回避は慢性アレルギー性疾患の治療戦略に置いて常に重要と位置づけられている。しかし、弱い抗原刺激でもアレルギー性炎症の病態に関わっていることを示す基礎的知見は乏しい。そこで、弱い抗原刺激による、好塩基球のメディエーター遊離を、脱顆粒と LTC₄ 産生の観点から解析した。弱い IgE-FcεRI 依存性刺激後に強い IgE-FcεRI 依存性刺激を加えると、後者の刺激による脱顆粒が減弱する現象（脱感作）はこれまで知られていたが、その他の点で好塩基球の反応性に興味深い変化が認められた。すなわち、直接的に好塩基球に脱顆粒を引き起こす閾値より低い IgE-FcεRI 依存性刺激を CRA-1 抗体を用いて加えることで、好塩基球が緩徐かつ持続的な活性化を受け、引き続き IgE-FcεRI 非依存性刺激である菌体由来ペプチド FMLP やケモカイン MCP-1 による脱顆粒、脂質メディエーター産生を増強した。アレルギー性疾患に関わり、好塩基球以外で抗原特異的 IgE を細胞表面に多数有するマスト細胞において弱い抗原刺激による反応性制御機構が存在するかを、ヒト臍帯血由来培養マスト細胞を用いて検討した。その結果、マスト細胞においては、脱感作は認められたが、直接的に脱顆粒を惹起する刺激閾値より低い IgE-FcεRI 依存性刺激が及ぼす IgE-FcεRI 非依存性脱顆粒反応の増強は、ごくわずかに観察されたのみであった。微量の抗原刺激の影響はマスト細胞より好塩基球に強く作用する可能性が考えられた。

以上、本論文により、アレルギー性炎症局所での産生亢進の認められる SCF や IGF-I といった線維芽細胞由来のサイトカインは、協調して接着因子 CD11b を上昇させ、活性化マーカー CD69 も上昇させるなど、好塩基球を明瞭に活性化状態にし、さらには抗原をはじめとする数種類の刺激による脱顆粒を著明に増強することが示された。アレルギー性炎症の慢性化において、組織由来の因子が炎症細胞を遊走・活性化させるとともに好塩基球の刺激反応性を高めるといった増悪機序の存在が明らかとなった。また、微弱な抗原刺激により FMLP や MCP-1 による好塩基球脱顆粒を増強する事が示された。これは、脱感作と同時に好塩基球活性化を増強し、しかもその時間的経過が緩徐かつ持続性であるという新しい知見である。このメカニズムにより、微弱な抗原刺激により好塩基球が常に活性化状態に保たれていて、慢性化したアレルギー疾患において、感染等に伴って通常では症状を起ささないような低濃度の抗原刺激であってもアレルギー症状が悪化することの機序と考えられ、慢性アレルギー性炎症の持続および増悪を引き起こす抗原の作用の一端を解明した。今まで慢性アレルギー性の成立、増悪に果たす好塩基球の役割については不明な点が多かったが、本研究は慢性アレルギー性炎症局所に存在する種々の因子による好塩基球の機能調節メカニズムを基礎・臨床両者の視点から解明するの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。