

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 原 田 広 顕

本研究は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の病態を理解することを通じて、新たな治療法の確立に貢献することを目的として、エラスターゼ誘導マウス肺気腫モデルを用いて、肺局所に存在する免疫担当細胞である樹状細胞と T 細胞の機能の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. エラスターゼを気管内に投与して気腫形成過程にある肺から樹状細胞を分離し、生食を投与されたコントロール群との比較を通じて解析を行った。同種異系統のマウスから分離した CD4 陽性 T 細胞との混合培養（allogeneic MLR）では、肺気腫誘導群との共培養で有意に T 細胞の増殖が亢進していた。これは樹状細胞の主要な機能である T 細胞に対する増殖刺激が肺気腫誘導群で亢進していたことを示す。また、LPS 及び poly(I:C)により樹状細胞を直接刺激すると、肺気腫誘導群で IL-10 の産生の亢進が認められた。以上より、気腫形成過程にある肺において、樹状細胞の機能が修飾されていることが示された。
2. エラスターゼを気管内に投与して気腫形成過程にある肺から CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞を分離し、生食を投与されたコントロール群との比較を通じてサイトカイン産生の評価を行った。抗 CD3e 抗体をプレートに固着させるか培地中に PMA と Ionomycin を添加することで細胞を刺激した。CD4 陽性 T 細胞は肺気腫誘導群で IL-4、IL-10、IL-17、IFN- γ の産生亢進を認めた。CD8 陽性 T 細胞は肺気腫誘導群で IFN- γ 、IL-17、TNF- α の産生亢進を認めたが、IL-4、IL-10 は産生量が極めて少なく、差は認められなかった。CD8 陽性 T 細胞のサイトカイン産生パターンは過去に報告された Tc1 細胞に一致するものであった。
3. TUNEL 法で肺内のアポトーシス細胞の検出を試みた。その結果、エラスターゼ投与前の肺ではアポトーシスがほとんど認められなかったのに対し、エラスターゼ投与 2 日後と 7 日後の肺では気道上皮、肺胞上皮等に多くのアポトーシスを認めた。

以上、本論文はエラスターゼによる肺気腫の形成過程において、樹状細胞の T 細胞に対する増殖刺激の亢進と IL-10 の産生の亢進を示し、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞のサイトカイン産生が亢進していることを示した。肺気腫におけるこれらの細胞の役割は未だ不明なことが多く、エラスターゼ誘導肺気腫モデルにおいて上記の知見は初めて得られたものである。COPD の病態における免疫応答については近年注目されており、本研究はこの分野において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。