

[課程?2]

審査の結果の要旨

氏名 佐々木 欧

本研究は、アレルギー性炎症におけるアレンドロン酸の抑制効果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アレンドロン酸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. 抗原吸入期に、OVA 吸入の 60 分前にコントロール（1%カルボキシメチルセルロース(CMC)）またはアレンドロン酸（ALD）を経口投与した結果、ALD 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、肺抽出液中の IL-4、IL-5、IL-13、IL-17、Eotaxin-2 が抑制された。また、肺病理組織でも気道周囲の炎症細胞浸潤が抑制された。
2. 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、抗原で再刺激した時の、IL-4、IL-5、IL-13、IL-17 の産生は ALD 投与群で抑制された。従って、リンパ節細胞における抗原特異的な免疫応答を ALD が抑制することが示された。

3. アレルギー性気道炎症モデルの肺から CD11c⁺細胞(大部分は肺樹状細胞と考えられる)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⁺T 細胞とともに培養した結果、ALD 投与群とコントロール群とで、細胞の増殖反応に明らかな差異を認めなかった。従って、ALD は肺 CD11c⁺細胞の抗原提示能に影響をおよぼさないことが示唆された。
4. 抗原感作期にコントロール(CMC)または ALD を経口投与した後、脾臓を取り出し、脾細胞を抗原で再刺激した結果、ALD 投与群とコントロール群とで、IL-4、IL-5、IFN- γ 、IL-17 の産生に差異を認めなかった。また、抗原感作後、脾臓を取り出し、脾細胞を抗原で再刺激するとともに、ALD 濃度を変えて混合し培養した結果、ALD の濃度によらず IL-4、IL-5、IFN- γ 、IL-17 の産生に差異を認めなかった。従って、ALD の抗炎症作用は肺に限局した効果であり、肺に固有の細胞を介しての効果である可能性が示唆された。
5. ALD のアレルギー性気道炎症抑制作用の機序解明のため、アレルギー性気道炎症モデルの肺組織切片で Eotaxin-2、ICAM-1、VCAM-1 の免疫組織化学を作製したが、ALD 投与群とコントロール群とで、いずれも明らかな差異を認めなかった。さらに、アレルギー性気道炎症モデルの肺で、Eotaxin-2、ICAM-1 の mRNA 転写につき RT-PCR で評価したが、ALD 投与群とコントロール群とで、いずれも明らかな差異を認めなかった。

以上、本論文はアレルギー性気道炎症マウスモデルへの効果の検討から、アレ

ンドロン酸を効果期に経口投与することで、アレルギー性気道炎症に対する抑制効果を発揮することを示した。アレンドロン酸の炎症抑制効果は肺に局限していたが、肺 CD11c⁺細胞の抗原提示能には影響をおよぼさず、その機序の解明については、さらなる検証が必要であると考えられた。

本研究は、これまで知られてこなかった、アレルギー性疾患に対するビスフォスフォネート(アレンドロン酸)の抑制効果を初めて明らかにしており、同薬剤の免疫修飾作用を解明する上で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。