

審査の結果の要旨

氏名 石井 明奈

「アレルギー応答におけるマクロファージガラクトース型C型レクチン(MGL/CD301)の役割」と題する本論文では、アレルギー性疾患の機構解明に貢献することを目的として、内在性のC型レクチンであるMGL1またはMGL2の遺伝子を欠損するマウス(*Mgl1^{-/-}*または*Mgl2^{-/-}*)を用いて、アレルギーにおけるこれらの分子の役割を明らかにした結果が述べられている。アレルギー性気道炎症(喘息の病態モデル)はアレルギーの病態モデルとして頻用されており有用性が高いことから、主に用いられている。

第1章は序論であり、研究の背景、特にアレルギー研究における最近の進歩が説明されている。

第2章はアレルギー性気道炎症におけるMGLの機能解析と題され、本論文の主要な部分である。最初に明らかになったのは、樹状細胞のみに発現するMGL2が気道のアレルギー性炎症に抑制的に機能しているという事実である。抗原として卵白アルブミンを免疫賦活剤であるアラムとともに腹腔内投与し、その後卵白アルブミンを経鼻投与することでアレルギー性気道炎症をマウスに誘導した。この方法でアレルギー性気道炎症を誘導すると、気道への好酸球浸潤が観察されることが知られているので、肺胞洗浄液を回収して細胞数の測定を行った。その結果 *Mgl2^{-/-}*マウスはWTマウスと比較してBALF中の全細胞数及び好酸球数が有意に高かったことから、気道炎症の亢進されていることが明らかとなった。さらに、*Mgl2^{-/-}*マウスでは血清中の卵白アルブミン特異的なIgE抗体レベルがWTと比較して高く、組織学的な観察から示される肺の炎症像がWTと比較してより顕著であった。

この第2章では引き続き、アレルギー性気道炎症のどの段階にMGL2欠損が影響するのかを調べた結果、感作時にリンパ球の増殖とTh2分化が亢進している事が明らかになったという結果が述べられている。即ち、抗原投与1週間後のマウスの流入領域リンパ節を回収し、チミジンの取り込みによる細胞増殖試験を行った結果、リンパ節細胞の増殖は *Mgl2^{-/-}*マウスでは野生型マウスと比較して亢進していた。さらに、*in vitro* でリンパ球を刺激後のサイトカイン発現パターンをフローサイトメトリーにより解析した結果、*Mgl2^{-/-}*マウスのリンパ節にはCD4陽性IL-4陽性のTh2細胞の割合がWTと比較して多いことがわかり、*Mgl2^{-/-}*マウスではTh2分化が亢進していることが明らかとなった。また、同時に卵白アルブミン特異的なIgE産生もWTと比較して亢進していることがわかった。すなわちMGL2が免疫応答を抑制し、同時にTh2分化を抑制している可能性が示された。

このような抑制に関与するMGL2の分子としての機能を探るため、先ず感作の場に存在するMGL2発現細胞の同定を目指した。フローサイトメトリー解析を行ったところ、MGL2を発現しているのはCD11c陽性の樹状細胞であることが明らかとなった。そこで、樹状細胞の特徴である抗原の取り込みや

リンパ節への遊走、T細胞の分化誘導などに着目し、MGL2がこれらの機能に影響を与えているか検討した。MGL2が卵白アルブミンを直接認識して取り込む可能性は否定された。また、樹状細胞による卵白アルブミンの取り込みとリンパ節への遊走にはMGL2は関与していなかった。MGL2がリンパ節内で内因性リガンドをとの相互作用を通して機能している可能性を検証するため、リンパ節細胞へのリコンビナントMGL2の結合をフローサイトメトリーによって解析した結果、このレクチンに結合部位を持つ細胞が感作後に新たに出現する事が解った。リコンビナントMGL2と抗MGL2抗体の同時染色の結果から、MGL2を発現する樹状細胞がMGL2結合部位を持っていることが明らかになった。すなわち、感作後のリンパ節において、MGL2陽性細胞にリガンドの発現が誘導されるか、あるいはリガンドを発現するMGL2陽性細胞が新たに流入すること、このことにとってTh2応答が抑制されている可能性が示された。

第3章ではTh1/Th17型の遅延型過敏症モデルを用いてMGL1及びMGL2の関与をそれぞれのノックアウトマウスを用いて検証した。このモデルでは何れのレクチンの欠損においても影響が見られなかった。

以上に述べたように、本研究の結果からC型レクチンであるMGL2がTh2型のアレルギー性気道炎症の発症過程において抑制的に機能すること、この抑制は感作段階でMGL2を発現する樹状細胞の機能に基づくことが示された。樹状細胞に発現するC型レクチンのうち、MGL2はこれまでは抗原取り込みに関与する受容体であると考えられて来たが、それとは独立した過程で抗原特異的なアレルギー応答を制御する事が明らかになった。本研究では喘息のモデルであるアレルギー性気道炎症の感作段階が制御される事が明らかになったが、Th2分化を抑制する事を通してMGL2が様々なアレルギー疾患を抑制している可能性がある。MGL2のリガンドや抗体を用いてアレルギー応答が抑制できる可能性があり、アレルギー疾患に対する治療薬の開発に貢献できると期待される。以上の研究は、糖鎖生物学、実験病理学及び免疫学に資するところが大きい。よって、本研究を行った石井明奈は博士(薬学)の学位を得るにふさわしいと判断した。