

氏 名	きた わき とし お 北 脇 年 雄
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1928 号
学位授与の日付	平 成 19 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	IgE-activated mast cells in combination with pro-inflammatory factors induce Th2-promoting dendritic cells (IgEにより活性化されたマスト細胞は、炎症促進因子との協働によりTh2反 応促進型樹状細胞を誘導する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 生 田 宏 一 教 授 湊 長 博 教 授 杉 田 昌 彦

論 文 内 容 の 要 旨

強力な抗原提示細胞である樹状細胞 (dendritic cells; DC) は、皮膚や粘膜といった外来抗原の侵入門戸に分布し、さまざまな環境因子を感知して、当該抗原の排除に適したタイプのT細胞反応を誘導する。マスト細胞 (mast cells; MC) も同じく皮膚や粘膜に広く分布し、微生物やアレルゲンに速やかに反応して多彩な炎症メディエーターを放出し、周囲の細胞を活性化する。DCとMCが抗原の侵入門戸に共存することから、MC由来の因子がDCに作用することにより、あとに続くT細胞反応に質的影響を及ぼす可能性がある。これまでヒスタミン、プロスタグランジン (PG) D_2 などMC由来の一部の因子についてDCへの作用が報告されているが、MCは他にも多様な液性因子や膜分子を発現しており、こうしたMC由来の因子が総体としてDCにどのように作用し、それがT細胞反応にどのような影響を与えるかは報告されていない。本研究ではこの点を明らかにするため、in vitroで誘導したヒト単球由来DCと臍帯血由来MCを共培養し、解析を行った。

健康人の末梢血単球からGM-CSFとIL-4にて未熟DCを誘導した。一方、臍帯血のCD34陽性細胞をSCFとIL-6の存在下で培養してMCを誘導し、これにIL-3, IL-4, IgEを添加して成熟を誘導した。これら2種類の細胞を共存させ、抗IgE抗体を用いてMC上のFcεRIを架橋してMCを活性化し、MC由来の因子がDCの機能発現に及ぼす影響を検討した。ヒスタミン、PGD $_2$ の役割を調べるため、それぞれヒスタミン受容体阻害薬、シクロオキシゲナーゼ阻害薬インドメタシンを共培養に加えた。また、細胞間接触の影響を調べるため、トランスウェルにてMCとDCを分離した。

活性化MCとの共培養により、DC上の共刺激分子の発現が増強し、この成熟誘導はおもにヒスタミンによって起こることがわかった。また、PGD $_2$ 以外の、ヒスタミンを含むさまざまな液性因子の相乗作用により、活性化MCが、LPS, CD40リガンド, IFN- γ によって誘導されるDCのIL-12p70産生を強く抑制した。

次に、DCによるCD4 $^+$ ヘルパーT細胞の分化にMCが与える影響を調べた。T細胞に対するMCの直接的な影響を避けるために、DCとMCの共培養後DCのみをセルソーターにて分取し、同種ナイーブCD4 $^+$ T細胞を刺激した。活性化MCとDCの共培養だけでは、DCにより誘導されるヘルパーT細胞反応のタイプに影響はなかったが、共培養と同時にLPSあるいはTNF- α /IL-1 β といった炎症促進因子でDCを刺激すると、T細胞によるIFN- γ の産生減少およびIL-4, IL-5, IL-10, IL-13の産生増加、すなわちアレルギーを促進するTh2型への偏向が見られた。この影響はヒスタミン受容体阻害薬、トランスウェルにより部分的に抑制され、インドメタシンを加えても変化がなかった。以上より、活性化MCは炎症促進因子との協働作用により、PGD $_2$ 以外の、ヒスタミンを含むさまざまな液性因子および細胞間接触依存性因子を介して、Th2促進型DCを誘導することがわかった。

最後に、免疫組織染色により、アトピー性皮膚炎病巣の真皮層においてMCとDCが密接して存在することが観察された。

以上のように本研究は、活性化したMCが炎症環境下でDCの機能に影響を及ぼすことにより、Th2反応の増強や維持に重要な役割を果たしている可能性を示した。このことは、アレルギー病変部位におけるMCのDCに対する作用を阻害することが、アレルギー疾患の治療につながることを示唆する。

論文審査の結果の要旨

樹状細胞 (dendritic cells; DC) とマスト細胞 (mast cells; MC) はともに皮膚や粘膜などの外来抗原の侵入門戸に分布する。これまでヒスタミン、プロスタグランジン (PG)D₂ など一部の MC 由来の因子が DC に作用することが報告されているが、MC 由来の因子が総体として DC にどのように作用するかは報告されていない。本研究ではこの点を明らかにするため、in vitro で誘導したヒト単球由来 DC と臍帯血由来 MC を共培養し解析を行った。

活性化 MC との共培養により、DC 上の共刺激分子の発現が主にヒスタミンによって増強した。また、DC による IL-12p70 産生が PGD₂ 以外の、ヒスタミンを含む液性因子の相乗作用により、強く抑制された。さらに、活性化 MC と DC の共培養だけでは、DC により誘導されるヘルパー T 細胞反応のタイプに影響はなかったが、共培養と同時に炎症促進因子で DC を刺激すると、DC の誘導する T 細胞反応が Th2 型へ偏向した。この作用は PGD₂ 以外の、ヒスタミンを含むさまざまな液性因子および細胞間接触依存性因子を介していた。最後に、免疫組織染色により、アトピー性皮膚炎病巣の真皮層で MC と DC が密接して存在することが観察された。

以上の研究は、DC と MC の細胞間相互作用を介した Th2 反応の維持、増強機構の解明に貢献し、アレルギー疾患の病態解明に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成19年3月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。