

氏 名	飯 尾 潤
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2472 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Lipid A analogue, ONO-4007, inhibits IgE response and antigen-induced eosinophilic recruitment into airways in BALB/c mice (リピッド A 誘導体の ONO-4007 が BALB/c マウスにおいて抗原刺激により誘発される IgE 抗体の産生と気道への好酸球の集積を抑制することに関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博 教 授 三 森 経 世 教 授 中 畑 龍 俊

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】抗原特異的 IgE 抗体や好酸球の気道への集積は気道のアレルギー性炎症を引き起こすのに重要であると考えられており、それらを制御する事は喘息の治療に有用であると考えられる。我々は、毒性を大幅に軽減するべく人工的に合成された Lipid A の誘導体である ONO-4007 に、抗原特異的 IgE 抗体産生と抗原吸入により惹起される気道への好酸球集積を抑制する働きがある事を認め、その機序について解析を行った。

【方法】オブアルブミン (OVA) と aluminium hydroxide で免疫した BALB/c マウスの抗原特異的抗体を ELISA 法にて測定した。ONO-4007 治療群では免疫中に ONO-4007 を腹腔内投与し、抗原特異的抗体産生を比較した。また同様に免疫したマウスの抗原吸入後の BALF を回収し、BALF 中の好酸球数と IL-5 の濃度を測定した。さらに、ONO-4007 の作用機序を *in vitro* で解析した。233-339 部位の OVA ペプチドを認識する T 細胞レセプターの遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウス (DO11.10 マウス) から分離した naive CD4⁺ T 細胞を同系の BALB/c マウスから分離した樹状細胞と OVA233-339 ペプチドで刺激した後 IL-2 で増幅させ、OVA ペプチドと BALB/c マウスの脾細胞で再刺激し、その培養上清中のサイトカインを ELISA 法にて測定した。また、BALB/c マウスから分離した樹状細胞を ONO-4007 とともに培養し、その表面抗原の変化と IL-12 産生を比較検討した。

【結果】BALB/c マウスにおいて、ONO-4007 は抗原特異的 IgE と IgG₁ の産生を抑制したが、IgG_{2a} サブクラスには影響を与えなかった。また、ONO-4007 は全身感作、抗原吸入時のいずれの時期に処理しても、抗原吸入により気道に誘導される好酸球の集積と IL-5 の産生をほぼ完全に抑制した。DO11.10 マウスの naive CD4⁺ T 細胞を用いた *in vitro* の実験では、一時刺激に ONO-4007 で処理した樹状細胞を使用すると二次刺激後の CD4⁺ T 細胞による Th₂ 型サイトカインである IL-4 や IL-13 の産生が抑制されるが、IFN- γ や IL-2 などの Th₁ 型サイトカインの産生には影響を与えなかった。また、樹状細胞の表面抗原や IL-12 の産生には ONO-4007 は影響を与えなかった。これらの結果から、ONO-4007 は樹状細胞に働き、T 細胞の分化に影響を与え Th₂ タイプサイトカインの産生を抑制することにより、抗原特異的 IgE 抗体産生を抑制していることが示唆された。気道に対する効果に関しては抗原吸入時に処理しても効果がある事より、他の機序も関与すると考えられた。

【結語】ONO-4007 はアレルギー性炎症に重要な特異的 IgE 抗体の産生と気道への好酸球の集積を抑制した。また、その作用機序の一部には ONO-4007 が樹状細胞に作用し、ヘルパー T 細胞の Th₂ 型サイトカインの産生を抑制することが関与していると考えられた。これらのことから喘息などのアレルギー疾患に対する治療戦略として ONO-4007 が有用である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は Lipid A の誘導体である Sodium 2-deoxy-2-[3S-(9-phenylnonanoyloxy) tetradecanoyl] anilino-3-O-(9-phenylnonanoyl)-D-glucopyranose 4-sulfate (ONO-4007) が、気管支喘息の特徴的病態である抗原特異的 IgE 抗体産生と気道の好酸球性炎症に対する影響をマウスモデルを用いて検討し、その作用機序について検討を行っている。ONO-4007 は ovalbumin (OVA) と aluminium hydroxide で免疫したマウスの血清総 IgE, OVA 特異的 IgE, IgG1 を抑制し、IgG2a には影響を与えなかった。また、OVA 吸入によって惹起される気道の好酸球の集積と IL-5 の産生を抑制した。この気道炎症に対する抑制作用は全身免疫の後、OVA 吸入時にのみ ONO-4007 を投与しても認められた。さらに OVA 特異的 naive CD4⁺ T 細胞を抗原と樹状細胞で *in vitro* で刺激し T 細胞の機能的分化に対する影響を検討した。ONO-4007 は樹状細胞に作用し、その機能を変化させることによって T 細胞の IL-4 や IL-13 などの Th2 タイプサイトカインの産生能の獲得を選択的に抑制した。従って ONO-4007 の *in vivo* の作用の一部は樹状細胞を介する事が示唆された。以上の研究はアレルギー性炎症の新しい制御方法の解明に貢献し、今後のアレルギー疾患治療の発展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のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年2月18日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。