

氏 名	やま もと かず ひろ 山 本 一 宏
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3017 号
学位授与の日付	平 成 18 年 9 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 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Modification of allergic inflammation in murine model of rhinitis by different bacterial ligands: involvement of mast cells and dendritic cells (異なる細菌性リガンドによるマウス鼻炎モデルにおけるアレルギー性炎症 の修飾: 肥満細胞および樹状細胞の関与)
論文調査委員	(主 査) 教 授 西 沢 光 昭 教 授 三 森 経 世 教 授 淀 井 淳 司

論 文 内 容 の 要 旨

細菌などの微生物による気道感染が喘息などのアレルギー疾患を増悪させることもよく知られている。またアレルギー性免疫応答に関与する肥満細胞や抗原提示細胞として重要な樹状細胞に pattern recognition molecule である Toll-like receptor (TLR) の発現が報告されており、環境細菌に由来する菌成分が TLR シグナル経路を介してアレルギー反応を修飾することが示唆される。本研究ではグラム陽性菌の主要な細胞壁構成成分である peptidoglycan (PGN; TLR2 リガンド) のアレルギー性炎症効果相に及ぼす影響を Th1 アジュバントとして知られている細菌性 DNA, CpG-oligodeoxynucleotides (CpG; TLR9 リガンド) と対比して検討を行った。

卵白アルブミン (ovalbumin: OVA) および alum で腹腔内感作が成立した BALB/c マウスに連日 7 日間の OVA 点鼻投与を行い、鼻アレルギーを誘導した。PGN および CpG は OVA 点鼻 4, 5, 6 回目に OVA と同時に点鼻投与した。OVA 単独点鼻群 (以下 OVA 群) と比較して PGN 併用群ではくしゃみなどの鼻アレルギー症状の増悪が認められたが、CpG 併用群では改善した。また、鼻粘膜に浸潤した好酸球数は PGN 併用群では増加し、CpG 併用群では減少した。これらの結果から PGN は鼻アレルギーを増悪させるのに対して、CpG は改善させることが示された。

頸部リンパ節細胞および鼻粘膜単核細胞における OVA 特異的 interferon (IFN)- γ 産生応答は OVA 群と比較して PGN 併用群および CpG 併用群で有意な変化は認められなかった。一方、OVA 特異的 interleukin (IL)-4 産生応答は OVA 群と比較して PGN 併用群で亢進し、CpG 併用群で有意に低下した。また頸部リンパ節における OVA 特異的 IL-4 産生性 CD4⁺ T 細胞数は PGN 併用群で増加し、CpG 併用群では減少した。これらの結果から PGN は OVA 特異的 Th2 細胞を炎症局所に遊走させ、結果として Th2 応答を亢進させるのに対して、CpG は炎症局所における OVA 特異的 Th1 応答への影響なしに Th2 応答を低下させることが示された。

鼻粘膜 CD117⁺ 細胞 (肥満細胞) における Th2 ケモカインである TARC (thymus and activation-regulated chemokine) および MDC (macrophage/monocyte-derived chemokine) の発現レベルを検討したところ、OVA 群や CpG 併用群と比較して PGN 併用群においてこれらの Th2 ケモカインの発現亢進が認められた。またマウスの骨髓細胞由来肥満細胞においても PGN での *in vitro* 刺激で Th2 ケモカインの発現亢進が認められたが、CpG 刺激では認められなかった。これらの結果から PGN は肥満細胞より Th2 ケモカインの発現を誘導し、炎症局所へ Th2 細胞を遊走させ、アレルギー性炎症を増悪させることが示唆された。

マウスの骨髓細胞由来樹状細胞において CpG での *in vitro* 刺激で IFN- β の発現亢進が認められたが、PGN 刺激では認められなかった。IFN- β は Th1 応答だけでなく Th2 応答にも抑制的に作用すると報告されており、CpG によるアレルギー性炎症の改善には IFN- β の関与が示唆される。

以上の結果から、環境細菌に由来する TLR リガンドは肥満細胞や樹状細胞を介してアレルギー性炎症を様々な修飾する

ことが明らかとなった。治療的応用が期待されている CpG とは対照的に、PGN は細菌感染時のアレルギー性炎症増悪の重要な因子であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

細菌などの微生物による気道感染が喘息などのアレルギー性疾患を増悪させると言われている。またアレルギー性免疫応答に関与する肥満細胞や樹状細胞に Toll-like receptor (TLR) の発現が報告されており、環境細菌に由来する菌成分が TLR シグナル経路を介してアレルギー反応を修飾することが示唆される。

本研究ではグラム陽性菌の主要な細胞壁構成成分 peptidoglycan (PGN; TLR2 リガンド) と細菌性 DNA (CpG; TLR9 リガンド) のアレルギー性炎症効果相に及ぼす影響について検討した。アレルギー性炎症の動物モデルとして ovalbumin (OVA) 感作マウスに OVA を連日 7 日間点鼻し、鼻炎を惹起させる鼻炎モデルを用いて、くしゃみなどの鼻アレルギー症状および鼻粘膜への好酸球浸潤で炎症の程度を評価した。

その結果、PGN は肥満細胞よりの Th2 ケモカイン産生を介してアレルギー性炎症を増悪させるが、CpG は樹状細胞よりのインターフェロン β 産生を介してアレルギー性炎症を改善させることを示唆する所見が得られた。環境細菌に由来する TLR リガンドは肥満細胞や樹状細胞を介してアレルギー性炎症に影響を与える重要な因子であると考えられた。

以上の研究は細菌感染の気道アレルギーに及ぼす影響の解明に貢献し、CpG などの TLR リガンドを用いた抗アレルギー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あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年7月26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。