

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	大 塚 篤 司
論文題目	Trehalose dimycolate elicits eosinophilic skin hypersensitivity in mycobacteria-infected guinea pigs. (トレハロースジミコール酸は抗酸菌感染モルモットにおいて好酸球性皮膚炎を惹起する)		
(論文内容の要旨)			
結核菌など抗酸菌の感染に伴って惹起されるタンパク質抗原特異的遅延型アレルギー反応 (delayed-type hypersensitivity: DTH) は、感染病態の形成に深く関わっており、臨床的にはツベルクリン反応として検出される。これは Th1 応答を主体とした獲得免疫応答であり、抗原接種皮膚局所への単核球の浸潤を特徴とする。近年、脂質に対する自然免疫、もしくは獲得免疫の存在が明らかとなり、感染防御の一役を担っている事が解ってきた。特に、抗原提示分子である CD1 分子は脂質特異的な免疫応答を誘導する事が知られ、感染防御における役割が注目されている。しかし、抗酸菌感染における脂質免疫の関与は明らかとなる一方、脂質に対する DTH の実態はいまだ不明である。そこで、<i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) に感染したモルモットを用い、脂質特異的 DTH の検証を行った。 MAC 感染モルモットの皮膚に MAC より抽出した総脂質を接種すると、2 日目をピークとした典型的な時間経過で DTH が観察された。この反応は MAC 感染モルモットにおいて見られ、非感染モルモットでは見られなかった。MAC 由来総脂質を疎水性の違いからメタノール分画、アセトン分画、クロロホルム分画に分離し DTH の検証を行ったところ、アセトン分画に強い皮膚炎症反応が見られた。このアセトン分画接種部位においては IL-5 の mRNA の発現上昇を認め、更には表皮、真皮内に好酸球を主体とした浸潤細胞が観察された。アセトン分画には trehalose dimycolate (TDM)、glucose monomycolate (GMM)そして apolar glycopeptidolipids (GPLs)といった糖脂質が含まれる事が知られている。この主要な糖脂質を精製し、それぞれ DTH を検証したところ、抗酸菌の病原性とも深く関連した細胞壁糖脂質である TDM にて DTH が惹起されることが明らかとなった。 In vitro において、MAC 感染モルモットより回収した脾臓を用いて TDM 再刺激を行ったところ IL-5 の発現上昇が見られた。MAC 感染モルモットの脾臓細胞から CD4 陽性 T 細胞を除去し、TDM の再刺激を行うと IL-5 の発現は見られなくなった。 TDM は様々な抗酸菌に広く存在する糖脂質である。TDM で惹起される好酸球浸潤を主徴とした DTH が MAC 特異的な現象ではないことを確認する為、BCG 接種モルモットを用いて同様の実験を行った。BCG 接種モルモットに BCG 由来の TDM を接種したところ好酸球を主体とした皮膚炎症反応が惹起され、その局所においては IL-5 の発現上昇が確認された。このことから TDM にて惹起される DTH はタンパク質抗原特異的な DTH、すなわちツベルクリン反応とは質的に異なる、新しいタイプの DTH 応答であることが明らかとなった。 結核菌感染に伴って、感染局所に好酸球の浸潤が見られることは、これまでも報告されていたが、その機序は不明であった。本研究により、脂質を標的とした免疫応答が感染病態に深く関与していることが明らかとなった。また、好酸球浸潤が見られる原因不明の皮膚疾患において、抗酸菌感染に伴う脂質免疫が関与している可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨) 結核菌など抗酸菌の感染に伴って惹起されるタンパク質抗原特異的遅延型アレルギー反応 (DTH) は、臨床的にはツベルクリン反応として検出される。これは Th1 応答を主体とした獲得免疫応答であり、抗原接種皮膚局所への単核球の浸潤を特徴とする。一方、抗酸菌脂質特異的な免疫応答の存在が実証され、感染防御における役割が注目されている。しかし、脂質に対する DTH の実態はいまだ不明である。そこで、<i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) に感染したモルモットを用い、脂質特異的 DTH の検証を行った。 MAC 感染モルモットの皮膚に MAC より抽出した総脂質を接種すると、2 日目をピークとした時間経過で DTH が観察された。この応答は Th2 優位であり組織学的には好酸球を主体とした炎症反応であった。活性分子を探索した結果、この DTH 応答の標的脂質は、trehalose dimycolate (TDM) であることが判った。この TDM 特異的応答は BCG 接種モルモットでも観察され、タンパク質抗原特異的な DTH とは質的に異なる、新しいタイプの DTH 応答であることが明らかとなった。 結核菌感染に伴って、感染局所に好酸球の浸潤が見られることは、これまでも報告されていたが、その機序は不明であった。本研究により、脂質を標的とした免疫応答が感染病態に深く関与していることが明らかとなった。			
以上の研究は脂質を標的とした新しい免疫応答の解明に貢献し抗酸菌感染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認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 21 年 12 月 21 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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			