

論文審査の結果の要旨

Effects of dendritic cell subset manipulation on airway allergy in a mouse model

気道アレルギーマウスモデルにおける樹状細胞亜群選択的活性化の影響

日本医科大学大学院医学研究科 頭頸部・感覚器科学分野

大学院生 村上 亮介

International Archives of Allergy and Immunology Vol. 168, (2016) 掲載予定

免疫応答の中心的な役割を演ずる樹状細胞 (dendritic cell: DC) は、主として DEC-205 分子を発現した DC 群と 33D1 分子を発現した DC 群とに大別される。前者 DEC-205 陽性 DC 群は、体内免疫応答を細胞性免疫 (Th1) 優位の状態にシフトさせるのに対し、後者 33D1 陽性 DC 群は体液性免疫 (Th2) 優位の状態にシフトさせる。申請者らはこれまで、33D1 分子特異抗体をモデル動物に投与することによって個体内 33D1 陽性 DC を除去し、相対的に DEC-205 陽性 DC を優位とし免疫応答を Th1 型にシフトできることを見いだした。また一方において、免疫調節能を有する invariant natural killer T cell (iNKT 細胞)の活性化物質として知られている α -galactosylceramide (α -GalCer)をマウス個体に投与することによっても、DEC-205陽性DCが選択的に活性化されることを見いだした。花粉症などのアレルギーの病態においては、IgE を主体とした抗体産生が亢進し Th2 型の体液性免疫が優位にあることが知られている。以上の知見に基づき、本研究ではアレルギー性鼻炎マウスモデルに、アレルゲン感作前ならびに感作後に 33D1 分子特異抗体あるいは α -GalCer を腹腔内投与し、DEC-205 陽性 DC を選択的に活性化させた場合の影響を検討した。

その結果、DEC-205 陽性 DC を選択的に活性化させた場合、例え抗原特異的 IgE 抗体が優位な状況であっても、くしゃみや鼻こすりなどのアレルギー症状や、鼻腔洗浄液細胞数が有意に抑制されることを発見した。その機序として、活性化した DEC-205 陽性 DC から放出された IL-12 によりマスト細胞からのヒスタミン遊離が強く抑制されることを見いだした。以上、DEC-205 陽性 DC の選択的活性化により IL-12 などの Th1 型サイトカインが放出されると、IgE を介したアレルゲンの刺激を受けた感作マスト細胞からのヒスタミン遊離が抑制出来ることが、本研究の結果初めて明らかとなった。

第二次審査では、IL-10 とヒスタミン遊離について、DC の選択的活性化と組織好酸球・iNKT 細胞・制御性 T 細胞・免疫療法との関係について、Th1/2 のバランスを変化させうる物質の存在になどに関し質問されたが、それぞれに対的確な応答がなされた。本研究成果は、DC の選択的活性化により様々なアレルギー疾患が制御可能であることを示し、新たなアレルギー疾患制御への道を拓くことを明らかにしたものであり、学位論文として十分価値のあるものと認定した。