

町田郁子 論文内容の要旨

主論文

Cysteinyl leukotrienes regulate dendritic cell functions in a murine model of asthma

(マウス喘息モデルにおける樹状細胞の機能に対するシステイニルロイコトリエンの役割)

Ikuko Machida, Hiroto Matsuse, Yuki Kondo, Tetsuya Kawano, Sachiko Saeki, Shinya Tomari, Yasushi Obase, Chizu Fukushima, Shigeru Kohno

The Journal of Immunology, 2004, 172: 1833-1838.

長崎大学大学院医学研究科新興感染症病態制御学系専攻

(指導教授：河野 茂教授)

緒言

CD4 陽性ヘルパーT 細胞は産生するサイトカインによって、細胞性免疫において重要な役割を演ずる Th1 細胞と液性免疫やアレルギーの発症、維持に重要な役割を演じる Th2 細胞に分類される。気管支喘息は、Th2 優位の免疫性肺疾患の代表である。樹状細胞は強力な抗原提示細胞であり、アレルギーの発症に重要な役割を果たしている。一方、cysteinyl leukotrienes (cysLTs) は細胞膜のアラキドン酸から合成される即時型喘息反応の主要なメディエーターであるが、皮膚の抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞の所属リンパ節への移動に關与することが知られている。本研究は cysLTs がダニアレルゲンパルスマウス骨髄由来樹状細胞によるアレルギー性気道炎症の誘導に与える影響を in vitro および in vivo で明らかにすることを目的とした。

対象と方法

BALB/c マウスの骨髄細胞を GM-CSF で刺激培養し、樹状細胞を作製した。まずマウス骨髄由来樹状細胞の cysLTs 産生を EIA 法にて確認し、cysLT の受容体と代謝酵素の mRNA 発現を RT-PCR 法にて確認した。ダニアレルゲンでパルスした群(Der f-DC)、さらに cysLTs (LTC4, LTD4, LTE4) を添加した群(Der f-LTC4-DC,

Der f-LTD4-DC, Der f-LTE4-DC)、ロイコトリエン受容体拮抗剤(Pranlukast, Zafirlukast, Montelukast)で処理しダニアレルゲンパルスした群(Der f-Prl-DC, Der f-Zaf-DC, Der f-Mon-DC)、cysLTs 単独刺激群(LTC4-DC, LTD4-DC, LTE4-DC)とコントロール群(Control-DC)の計 11 群を作製した。これらの培養上清中のサイトカイン IL-10 と IL-12 を ELISA 法にて測定し、またそれぞれの樹状細胞を別のタイプな BALB/c マウスに経鼻投与した。樹状細胞を経鼻投与 10 日後より 5 日間連続でダニアレルゲンにて経鼻曝露した。最終曝露 24 時間後に肺胞気管支洗浄(BAL)を行い、その後肺をホルマリンにて固定した。BAL 液中のサイトスピンによる細胞分画と ELISA 法によるサイトカイン(IL-5, IFN-)測定を行い、また肺組織を H&E 染色にて検討した。

結果

マウス骨髄由来樹状細胞は cysLTs を産生し、また cysLT の受容体と代謝酵素の mRNA を発現していた。培養上清中のサイトカインは Control-DC と比較して Der f-DC で IL-10、IL-12 とともに増加していた。Der f-LTD4-DC ではさらに IL-10 の増加が認められ、ロイコトリエン受容体拮抗剤で処理した群は 3 群とも IL-12 の抑制がみられた。In vivo では Control-DC を移入したマウスでは正常肺組織像であったのに対し、Der f-DC を移入したマウスでは好酸球を主体とした炎症細胞浸潤と気道上皮細胞の肥厚が見られ、BAL 液中の細胞分画でも好酸球の増加が認められた。ロイコトリエン受容体拮抗剤で処理した樹状細胞を与えたマウスではこれらのアレルギー性炎症が抑制され、BAL 液中の IFN- の増加がみられた。Der f-LTD4-DC マウスでは Der f-DC マウスと比較してさらに BAL 液中の好酸球数と IL-5 の増加が認められた。

考察

マウス骨髄由来樹状細胞にダニアレルゲンでパルスすることで、Th2 サイトカインである IL-10 の産生が増加し、さらに LTD4 を添加することによって IL-10 が増加し、Th1 サイトカインである IL-12 の産生が抑制された。またロイコトリエン受容体拮抗剤により IL-12 の産生が増加された。CysLTs は単独では作用しなかったが、ダニアレルゲンとの相互作用により Th2 を誘導する樹状細胞に変化させたと考えられた。in vitro での機能変化と相関して、ダニアレルゲンをパルスした樹状細胞を移入したマウスでは気道局所の Th2 サイトカインである IL-5 の産生増加を伴うアレルギー性気道炎症が認められ、ダニアレルゲンに加え LTD4 で刺激した樹状細胞を移入したマウスでは IL-5 産生がさらに亢進し、

気道炎症が増悪した。対照的にロイコトリエン受容体拮抗剤により内因性の cysLTs を拮抗した樹状細胞が移入されたマウスでは気道での IL-5 産生が抑制され、Th1 サイトカインである IFN- γ 産生が増加し、アレルギー性気道炎症が抑制された。本研究から、ロイコトリエン受容体拮抗剤には気道の樹状細胞に直接作用し、Th2 優位の免疫反応を抑制することで抗喘息作用を示す新たな作用機序がある可能性が示唆された。