

深堀範 論文内容の要旨

主 論 文

Aspergillus fumigatus Regulates Mite Allergen-pulsed
Dendritic Cells in the Development of Asthma
(気管支喘息発症におけるダニ抗原でパルスしたマウス樹状細胞に対する
Aspergillus fumigatus 感染の及ぼす影響)

Susumu Fukahori MD, Hiroto Matsuse MD, PhD, Tomoko Tsuchida MD,

Tetsuya Kawano MD, PhD, Shinya Tomari MD, PhD,

Chizu Fukushima MD, PhD and Shigeru Kohno MD, PhD
(Clinical & experimental allergy)
[in press]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野茂教授)

緒 言

ダニ抗原は気管支喘息発症における最も一般的な原因アレルゲンの一つである。一方、*Aspergillus fumigatus*も大気中に普遍的に存在し、気管支喘息発症、増悪のリスクファクターとなりうることが知られているが、気管支喘息発症の過程において、*Aspergillus fumigatus*感染とダニ抗原感作の相互作用における影響については未だ明らかでない。今回我々はマウス骨髄由来の樹状細胞を用いて、樹状細胞レベルでのアレルギーの発症における*Aspergillus fumigatus*感染とダニ抗原感作の相互作用について検討を行った。

対象

10週齢の雌BALB/cマウス骨髄由来の樹状細胞を用いて無刺激のControl群、*Dermatophagoides farinae*(*D. farinae*)精製抗原でパルスしたDf群、*Aspergillus fumigatus*生菌を感染させたLive Af群、熱処理により殺菌した*Aspergillus fumigatus*をパルスしたHI-Af群、Df抗原パルス+*Aspergillus fumigatus*生菌を感染させたLive Af-Df群、Df抗原と*Aspergillus fumigatus*死菌をパルスしたHI Af-Df群の6群を作成した。さらに別の4週齢の雌BALB/cマウスにそれぞれの樹状細胞を移入し同様に6群を作成した。

方法

マウス骨髄細胞よりGM-CSFを用いて樹状細胞を精製し、上記の6群を作成した。Day11に、全群で樹状細胞と培養上清を回収し、樹状細胞のPathogen recognition receptors (PRRs)発現と培養上清中のサイトカイン濃度を検討した。また、作成した6

群の樹状細胞は 5×10^5 個をそれぞれ別のナイーブBALB/cマウスの気道に移入し、3日間Df抗原を経鼻暴露した。翌日、それらのマウスをsacrificeし、肺組織と縦隔リンパ節からのサイトカイン産生を測定した。また、前述の樹状細胞にDf抗原パルス、Af感染操作を行う前処置として抗TLR2抗体、抗TLR4抗体、抗Dectin-1抗体で樹状細胞を処理し、4週齢の雌BALB/cマウスにそれぞれの樹状細胞を移入し前述と同じ内容の実験を行い、気管支喘息発症におけるTLR, Dectin-1のシグナリングに関する検討も行った。

結 果

ダニ抗原をパルスされた樹状細胞に *Aspergillus fumigatus* 生菌感染させたところ、ダニ抗原パルス単独時と比較して IL-10 産生、TLR2, Dectin-1 発現が亢進し、*in vivo* において経鼻ダニ抗原チャレンジによるアレルギー性気道炎症の発現が抑制された。また、抗 TLR2 抗体、抗 Dectin-1 抗体による樹状細胞処理を行うことで、*Aspergillus fumigatus* 生菌感染による樹状細胞からの IL-10 産生、*in vivo* での経鼻ダニ抗原チャレンジによるアレルギー発症抑制効果は減弱された。今回の我々の検討では、樹状細胞に *Aspergillus fumigatus* 生菌が感染した場合、被感染樹状細胞には TLR2 と Dectin-1 の発現が亢進し、抗炎症性サイトカインである IL-10 産生が誘導され、アレルギー性気道炎症が抑制されることが示された。

考 察

樹状細胞を PRRs リガンドで刺激することにより、各々のレセプターの発現が増強し、下流のシグナルが増強されることが示唆された。このことは所謂衛生仮説の機序の一つの説明ともなり、今後 TLR シグナリングを修飾することが、新たなアレルギー疾患の治療戦略の一つとなりうることを示唆された。