



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | アレルギー性気道炎症におけるCD100/Sema4Dの役割   |
| Author(s)    | 森下, 裕   |
| Citation     | 大阪大学, 2003, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/43819">https://hdl.handle.net/11094/43819</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|               |   |
|---------------|---|
| 氏 名           | もり した ひろし<br>森 下 裕                              |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)                                       |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 7 6 3 0 号                                   |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 15 年 3 月 25 日                                |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>医学系研究科分子病態医学専攻              |
| 学 位 論 文 名     | アレルギー性気道炎症における CD100/Sema4D の役割                 |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 川瀬 一郎<br>(副査)<br>教 授 菊谷 仁 教 授 吉崎 和幸 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目的]

気管支喘息は種々の程度の可逆的な気道閉塞により定義される慢性呼吸器疾患である。最近ではこのようなアレルギー性疾患は増加傾向にあるが、気管支喘息に関してはステロイドの吸入療法の普及により、発作の予防などの管理は大きく改善されてきた。しかしあくまで根本的な治療ではなく、また長期間の治療が必要となるため、安全で有効な治療法の確立のためにも気道における免疫応答の機序の解明は大きな意義を持つと考えられる。

喘息の発生機序の一つとして Th2 反応の誘導や抑制機構のバランスの不均衡が挙げられるが、その Th2 細胞とそれを誘導する抗原提示細胞の間の相互作用、あるいは T-B 細胞間の相互作用においては種々のサイトカインや共刺激因子が重要な役割を果たすとされる。はじめに神経系で発現が認められて解析されてきた CD100/Sema4D 分子もそうした因子の一つであることがわかってきた。セマフォリンファミリーに属するこの分子は、CD72 をレセプターとしてリンパ球系細胞等にも発現しており免疫反応に重要であるが、気道の免疫反応における役割に関しては明らかではない。今回 CD100 欠損マウスを用いて、気道炎症モデルと nasal tolerance モデルを作成し、野生型と比較することによりこの役割の検討を行った。

#### [方法ならびに成績]

野生型 BALB/c マウスと CD100 欠損マウスに対して、ニワトリ卵白アルブミン (OVA) を腹腔内に 2 回投与して感作を行い、その後 1 % OVA 溶液のエアロゾルをネブライザーにより吸入させてアレルギー性気道炎症モデルを作成し、最終の抗原吸入から 48 時間後に気管支肺胞洗浄、血清採取、気道過敏性測定等を行った。気管支肺胞洗浄液中の総細胞数と好酸球数は野生型に比べて CD100 欠損マウスでは有意に増加しており、気道過敏性も同様に亢進していた。一方血清中の OVA 特異的 IgE は有意差が認められず、CD4 陽性の脾細胞の抗原特異的増殖能は CD100 欠損マウスの方が有意に低値であった。

また気道周囲のリンパ節細胞を取り出し、OVA 刺激下で培養して産生されるサイトカインを調べたところ、Th2 サイトカインである IL-4、5、13 の産生は気道炎症が亢進している CD100 欠損マウスの方が有意に低下しており、Th1 サイトカインである IFN- $\gamma$  の産生は双方ともほとんど変わらなかった。つまり CD100 欠損マウスの気道炎症の亢進は Th1 と Th2 のバランスの不均衡より説明することは不可能と考えられた。一方、抑制性サイトカインである

IL-10 も欠損マウスで低下しており、これが気道炎症亢進に関与している可能性が考えられた。

次にこれを検証するために nasal tolerance モデルの作成を行った。これは OVA の腹腔内投与による感作に先行して、3日間連続で OVA 溶液を経鼻的に投与し、免疫寛容を誘導するモデルであり、その後脾臓を取り出して [<sup>3</sup>H] チミジン取り込み試験を行った。野生型マウスでは明らかに tolerance が成立したが、CD100 欠損マウスでは成立が認められなかった。気道に抗原が投与されると、抗原特異的な抑制性 T 細胞が誘導され IL-10 を産生して過剰な炎症を抑制する方向に働くことが近年報告されているが、以上の結果を考慮すると、CD100 欠損マウスでは抑制性 T 細胞の誘導機構が十分に機能しないため、結果的に炎症が進展するのではないかと考えられた。

#### [総括]

これまでに CD100 分子は免疫応答を増幅するという正の作用が明らかにされてきたが、本研究により気道での免疫応答の調節においても重要な役割を果たしており、過剰な炎症反応を抑制する機能も果たしている可能性が示された。今後 CD100 の関与も含めて、気道における免疫応答の機序の更なる解明が必要と考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

喘息の発生機序においては、T 細胞-抗原提示細胞間や T-B 細胞間の相互作用でのサイトカイン並びに共刺激因子が重要な役割を果たすとされ、CD100/Sema4D 分子もそうした因子の一つであることが明らかにされてきた。本研究では CD100 欠損 BALB/c マウスを用いて、気道炎症モデルと nasal tolerance モデルを作成し野生型と比較することにより、気道免疫応答におけるこの分子の役割の検討を行った。

マウスを chicken egg albumin (OVA) で感作した後に OVA を吸入させて気道炎症モデルを作成したところ、感作群では CD100 欠損マウスの方が野生型に比べて BALF 中の総細胞数と好酸球数の増加が認められ、また気道抵抗も有意に上昇していた。一方血清中の OVA 特異的 IgE 値には有意差が認められず、CD4 陽性脾細胞の抗原特異的増殖能は CD100 欠損マウスの方が有意に低値であった。また両群の間で気道周囲リンパ節細胞におけるサイトカイン産生能を比較した結果、IFN- $\gamma$  については差は認められなかったが、IL-4、-5、-10、-13 の産生能は全て欠損マウス群で有意に低下していた。特に IL-10 は抑制性サイトカインであり、この低下が免疫寛容機構の障害につながり、さらに気道炎症亢進を惹起した可能性が考えられた。OVA 経鼻投与による nasal tolerance モデルでは、野生型マウスでは明らかに tolerance が誘導できたが、CD100 欠損マウスでは全く誘導されなかった。

以上より、CD100 欠損マウスでは抑制性 T 細胞の誘導機構が十分に機能しないため、結果的に気道炎症が亢進するのではないかと考えられ、CD100 分子が気道での免疫応答調節において重要な役割を果たしている可能性が強く示唆された。

よって、本研究は博士（医学）の学位授与に値するものと認める。