

論 文 内 容 要 旨

題目 Targeted reduction of CCR4⁺ cells is sufficient to suppress allergic airway inflammation
(CCR4 陽性細胞の選択的減少は、アレルギー性気道炎症を抑制する)

著者 Akifumi Honjo, Hirohisa Ogawa, Masahiko Azuma, Toshifumi Tezuka, Saburo Sone, Arya Biragyn, Yasuhiko Nishioka
平成 25 年 12 月発行 Respiratory Investigation 第 51 巻に掲載予定

内容要旨

気管支喘息は、気道過敏性、気流閉塞、慢性炎症によって特徴付けられる気道の慢性炎症性の疾患である。様々な炎症細胞が関与しているが、Th2 が重要な役割を演じている。最近の研究では、IL-4 や IL-5 などの Th2 サイトカインを標的とした治療が、気管支喘息の新たな治療となり得ることが示されている。

Th2 細胞は CCR4 を選択的に発現しており、そのリガンドとして thymus and activation-regulated chemokine (TARC) などが知られている。様々なアレルギー疾患で CCR4 陽性細胞が増加していることが報告されている。

TARC-PE38 は、TARC に緑膿菌の菌体外毒素の一部である PE38 を結合させたケモトキシンであり、CCR4 陽性細胞に選択的に結合してアポトーシスに導く。本研究では、TARC-PE38 のアレルギー性気道炎症モデルマウスにおける気道のアレルギー性炎症や気道過敏性、Th1/Th2 サイトカインの産生に対する影響について検討した。

アレルギー性気道炎症モデルマウスは、5 週齢の雌 BALB/c マウスに、水酸化アルミニウムゲルとダニ抗原の混合物を day 0、7 に腹腔内投与して感作し、day 15、16、17 に経鼻的にダニ抗原を暴露して作製した。TARC-PE38 は、生理食塩水に溶解して経静脈的に投与した。実験は、マウスをダニ抗原で感作・暴露した後、day14 と day16 に TARC-PE38 を投与した群 (Dp/Dp/TP38iv2 group)、TARC-PE38 を day14~day17 の 4 日間投与した群 (Dp/Dp/TP38iv4 group)、生理食塩水を投与した群 (Dp/Dp/Sal group)、コントロール群 (Dp/Sal/Sal group) の 4 群に分けて行った。Day18 に気道過敏性の評価や、気管支肺胞洗浄液および肺実質の採取を行った。

4 群について、day0、7、14、18 に体重測定を行ったが、特に有意差は見られなかった。

ダニ抗原で感作、暴露したアレルギー性気道炎症モデルマウスでは、血清 IgE

様式(8)

の上昇が見られたが、TARC-PE38 を投与しても変化は見られなかった。

気道過敏性を評価したところ、Dp/Dp/Sal group と比較して Dp/Dp/TP38iv4 group で有意に気道過敏性の低下が見られた。

病理学的な評価では、Dp/Dp/Sal group と比較して TARC-PE38 を投与した群で、気道周囲の炎症領域や好酸球数、PAS 陽性細胞の割合、CD68 陽性細胞の減少を認めた。

肺胞洗浄液では、Dp/Dp/Sal group においてコントロール群と比較して総細胞数、マクロファージ、リンパ球、好酸球の増加が見られたが、Dp/Dp/TP38iv4 group ではこれらの有意な減少が見られた。

Dp/Dp/Sal group の肺胞洗浄液では、IL-4, 5, 13 のような Th2 サイトカインが増加していたが、Dp/Dp/TP38iv4 group では有意な減少が見られた。肺ホモジネートでも同様の所見が得られた。

免疫染色による気道の評価では、Dp/Dp/Sal group は CCR4、CCR5、CCR3 を発現している細胞の増加が見られたが、TARC-PE38 の投与により CCR4 および CCR3 陽性細胞の減少が見られた。CCR5 陽性細胞には影響が見られなかった。

肺胞洗浄液のフローサイトメトリーでは、Dp/Dp/Sal group と比較して Dp/Dp/TP38iv4 group では CD4⁺CCR4⁺細胞の有意な減少が見られた。

以上の結果より、喘息モデルマウスに対する TARC-PE38 の投与は、Th2 細胞の減少を介して気道過敏性およびアレルギー性気道炎症を抑制することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|------|-------------------|---------|-------|
| 報告番号 | 甲医第 1179 号 | 氏名 | 本淨 晃史 |
| 審査委員 | 主査 | 香 美 祥 二 | |
| | 副査 | 武 田 憲 昭 | |
| | 副査 | 久 保 宜 明 | |

題目 Targeted reduction of CCR4⁺ cells is sufficient to suppress allergic airway inflammation

(CCR4 陽性細胞の選択的減少は、アレルギー性気道炎症を抑制する)

著者 Akifumi Honjo, Hirohisa Ogawa, Masahiko Azuma, Toshifumi Tezuka, Saburo Sone, Arya Biragyn, Yasuhiko Nishioka

平成 25 年 12 月発行 Respiratory Investigation 第 51 巻に掲載予定

(主任教授 西岡安彦)

要旨 気管支喘息は、気道過敏性、気道閉塞、慢性炎症によって特徴付けられる気道の慢性炎症性疾患である。様々な炎症細胞が関与しているが、特に Th2 細胞が重要な役割を演じている。近年、IL-4 や IL-5 などの Th2 サイトカインを標的とした薬剤が気管支喘息の新たな治療となり得ることが示されているが、Th2 細胞を直接標的としたアプローチの検討は十分ではない。

そこで申請者らは Th2 細胞に発現する CCR4 とそのリガンドである thymus and activation-regulated chemokine (TARC) に着目し、緑膿菌の菌体外毒素である PE38 を結合させたケモトキシン TARC-PE38 を用いて、ダニ抗原で感作した喘息モデルマウスに対する作用を検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. 喘息モデルマウス肺の免疫染色の結果、TARC-PE38 投与により気道粘膜下の好酸球およびマクロファージの減少ならびに粘液産生細胞の減少が認められた。
2. TARC-PE38 投与により、気管支肺胞洗浄液 (BAL) 中の炎症細胞 (マクロファージ、リンパ球、好酸球) が減少した。
3. TARC-PE38 投与により、BAL および肺ホモジネート中の Th2 サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13) およびエオタキシン濃度が低下した。
4. フローサイトメトリー及び免疫染色により、TARC-PE38 投与による CCR4 陽性細胞の減少が確認された。
5. TARC-PE38 投与により、喘息モデルマウスの気道過敏性が改善した。

以上の結果より、喘息モデルマウスに対する TARC-PE38 の投与は、CCR4 陽性細胞の減少を介して気道過敏性およびアレルギー性気道炎症を抑制することが示唆された。本研究は、気管支喘息の疾患病態の理解と CCR4 陽性細胞を標的とした新たな喘息治療法の開発に寄与する可能性が大であり、学位授与に値すると判定した。