

佐伯幸子 論文内容の要旨

主論文

Effects of antiasthmatic agents on the functions of peripheral blood monocyte-derived dendritic cells from atopic patients

(アトピー患者の末梢血単球由来樹状細胞の機能に各種抗喘息薬が与える影響)

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

Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2004 Vol. 114 (3), pp. 538-544

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

樹状細胞 (dendritic cells, 以下 DCs と略す。) は、T 細胞への抗原提示に中心的な役割をもつ抗原提示細胞であり、免疫性呼吸器疾患の代表である気管支喘息においてもその成立や維持に重要な役割を演じていると推察されるが、アトピー患者の DCs と非アトピー健常人の DCs に機能的な差があるかどうかについては不明である。また、喘息治療薬の DCs の機能への影響については不明である。我々は、ダニアレルゲン感作アトピー患者末梢血単球由来樹状細胞 (MoDCs) を用いて、特異的ダニアレルゲンパルスによるアトピー患者及び非アトピー健常人 MoDCs からの免疫調節性サイトカイン産生と allogeneic CD4⁺T 細胞からの Th1、Th2 サイトカイン産生を比較した。次に代表的な喘息治療薬が DCs と allogeneic CD4⁺T 細胞からのサイトカイン産生に与える影響を検討した。

対象と方法

対象は、ダニアレルゲン感作アトピー患者 14 人(男性 7 人、女性 7 人、年齢 27.5 ± 2.7 歳、mean \pm SD)と非アトピー健常人 10 人(男性 5 人、女性 5 人、年齢 29.1 ± 2.2 歳)である。これらの対象症例の末梢血から単球を分離し、IL-4 と

GM-CSF の存在下に 7 日間培養し、day7 でダニアレルゲンパルスを行い、day9 に mature DCs を樹立した。ダニアレルゲンパルス中にプランルカスト、モンテルカスト、デキサメサゾン、タクロリムスを加え、同様の実験を行った。day9 の上清を回収し、DCs が産生する IL-12、IL-10、TNF- α を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法で、cysLTs を enzyme immunoassay 法にて測定した。また、mature DCs と CD4⁺T 細胞を 1:10 の比率で培養して 5 日後に上清を回収し、CD4⁺T 細胞が産生する IL-5 と IFN- γ を ELISA 法で測定した。

さらに mature DCs の CysLT1 receptor と cysLTs 合成酵素の mRNA 発現を reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)で、また表面マーカーの発現を fluorescence-activated cell sorter (FACS)にて測定した。

結果

アトピー患者 MoDCs は cysLT1 receptor と cysLTs 合成酵素の mRNA を発現し、ダニアレルゲンパルスにより cysLTs と IL-10 の産生が有意に増加し、タクロリムスはこれらの産生を有意に抑制した。

MoDCs の TNF- α 産生は、両群でダニアレルゲンパルスにより有意に増加し、デキサメサゾンとタクロリムスは TNF- α の産生を有意に抑制した。

ダニアレルゲンパルスされた MoDCs に刺激された CD4⁺T 細胞の IL-5 の産生は、アトピー患者群においてのみ有意に増加したのに対して、IFN- γ の産生は、両群において有意に増加した。デキサメサゾンとタクロリムスは CD4⁺T 細胞からの IL-5 と IFN- γ の両者の産生を有意に抑制した。

CysLT1 receptor antagonist は、MoDCs および MoDCs に刺激された CD4⁺T 細胞からのサイトカイン産生に影響しなかった。

MoDCs の HLA-DR の発現は、アトピー患者において有意に弱かった。タクロリムスは、MoDCs の CD83 の発現を有意に抑制した。

考察

アトピー患者 MoDCs をダニアレルゲンパルスすることにより、Th2 優位の反応が誘導された。IL-12 と IL-10 はそれぞれ Th1、Th2 反応を誘導するサイトカインであるが、アトピー患者ではダニアレルゲンパルスにより MoDCs の IL-10 産生が増加し、これが、アトピー患者で Th2 優位の反応が生じる原因の一つである可能性が示唆された。

タクロリムスは IL-10 産生の抑制を介して、CD4⁺T 細胞の Th2 反応を抑制し、一方デキサメサゾン は IL-10 産生を抑制せずに CD4⁺T 細胞の Th2 反応を抑制し、両薬剤は異なる機序を介して Th2 反応を抑制すると考えられた。

cysLT1 receptor antagonist は、MoDCs と CD4⁺T 細胞のサイトカイン産生に影響しなかったが、cysLTs は、DCs のリンパ節への遊走に関与しているという報告があり、cysLT1 receptor antagonist の DCs への影響についてはさらなる研究が必要である。

結語

アトピー患者の MoDCs は、ダニアレルゲンパルスにより、Th2 優位の免疫反応を誘導した。デキサメサゾンとタクロリムスは Th2 反応を異なる機序を介して抑制すると考えられた。