

論文の内容の要旨

氏名：小 山 大 輔

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ダニ抗原による気道感作成立過程の網羅的遺伝子解析

気管支喘息発症には、繰り返される気道感染や、種々の環境因子に対する、獲得免疫を中心とした Th2 サイトカインの過剰産生が乗じることが病態に関係している。近年、Th2 サイトカインを抑制する薬剤が開発されたが、すべての喘息患者に有効な治療ではなかった。これは炎症相におけるメディエーターの制御だけでは、気管支喘息をコントロールすることには限界があることを物語っている。

外来病原体に対する生体防御機構である自然免疫は、初期応答機構として機能すると同時に、獲得免疫の形成にも重要な役割を果たしている。この中で Toll-like receptor (以降 TLR)は微生物の認識にかかわる受容体として自然免疫に関係しているが、アレルギーの成立にも深く係っている。TLR4 は気道上皮細胞などに存在し、myeloid differentiation-2 (以降 MD-2) と会合して複合体を形成し、リポ多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) の認識に関係している。ハウスダストダニ抗原 house dust mite (HDM)は、生活環境にあるアレルゲンであり、喘息の病態に重要であるが、これには、HDM による TLR4 を活性化が深く関係している。気管支喘息の病態形成には、感作成立が重要である。この感作過程は、繰り返す抗原暴露により、応答性が増幅され、形成されるが、どのような機構が感作を成立させ、炎症の増幅をもたらすかについては不明である。

本研究では HDM 誘導性マウス気管支喘息モデルを使用し、アレルゲンの気道感作過程を網羅的遺伝子解析により検証し、感作過程で増幅機構として働いている分子を同定することを試みた。

HDM の反復曝露により気道の好酸球数の増加、気道過敏性亢進での気道抵抗の上昇、肺組織免疫組織化学染色で、気管支血管周囲への炎症細胞浸潤の増強、気道への粘液過剰産生などを認めたが、これには最低 2 回の HDM の反復刺激が必要であった。この感作の成立と増幅メカニズムの分子実体を解明するために、本モデルの感作過程で段階的に増加し、発現が維持される分子を網羅的遺伝子解析で同定することを試みた。マウス肺組織より total RNA を採取し、シャムコントロール群と比べて、2 回目 HDM 感作前に発現が増強し、3 回目 HDM 感作前で優位な増加が見られた ($p > 0.05$) mRNA を選別したところ、最も有意に上昇した遺伝子は、TLR4 シグナルに必須の MD-2 であった。MD-2 は LPS の認識に係る TLR4 の共役分子であり、TLR4/MD2 複合体を形成し、TLR4 の LPS を認識に必須の共役分子として働く。HDM 刺激によって増加した MD-2 分子は、肺における TLR4 を介して働きかけをしていることが示唆された。

MD-2 が、アレルギーの感作過程で増幅機構として働いている可能性が示唆された。