

氏 名(本 籍)	渡 辺 東 (東京 都)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 乙 第 1,296 号
学位授与年月日	平成 9 年 4 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
審 査 研 究 科	医 学 研 究 科
学 位 論 文 題 目	Transfer of Allergic Airway Responses with Antigen-primed CD4+ but not CD8+ T Cells in Brown Norway Rats. (Brown Norway ラットにおけるアレルギー性気道反応の病態－抗原特異的 CD4 陽性細胞の関与－)
主 査	筑波大学教授 医学博士 大 塚 藤 男
副 査	筑波大学教授 医学博士 草 刈 潤
副 査	筑波大学教授 医学博士 小 山 哲 夫
副 査	筑波大学教授 医学博士 中 内 啓 光
副 査	筑波大学助教授 医学博士 山 根 一 秀

論 文 の 内 容 の 要 旨

気管支喘息の病態は肥満細胞と好酸球の活性化を主体とした慢性アレルギー性の気道炎症と理解されている。しかし、近年、気管支喘息患者の気道では CD 4 陽性細胞が活性化され、IgE の誘導、好酸球増多作用などを有する Th 2 サイトカインが産生されていることが明らかとなり、ヘルパー T 細胞が気管支喘息の病態に重要な役割を演じている可能性が高まってきた。

T 細胞が注目されつつある一方で、抗原刺激後のアレルギー反応に関与する T 細胞の具体的役割は明らかではなく、また T 細胞がアレルギー性炎症を引き起こす直接的な証拠も得られていない。本研究では気管支喘息モデルである Brown Norway (BN) ラットに CD 4 陽性細胞を移注 (adoptive transfer) する方法を用いて抗原刺激後のアレルギー性反応誘発に CD 4 陽性細胞が直接的に関与するか否かを検討した。

(材料と方法)

BN ラットを酸化アルミニウムと百日咳ワクチンをアジュバントとして用いて、卵白アルブミン (OVA) あるいは牛血清アルブミン (BSA) で能動的に感作した。感作14日後の頸部リンパ節 (感作部位の所属リンパ節) から単核球を採取した後、magnetic sorting による negative selection 法を用いて、CD 4 陽性あるいは CD 8 陽性細胞を分離し、同週令の未感作ラット (レシピエント) に移注した。2 日後レシピエントをウレタンを用いて全身麻酔し、気管内挿管後に自発呼吸下での呼吸抵抗を測定した。続いて OVA で吸入刺激し、その後 8 時間経時的に呼吸抵抗を測定、同終了時に気管支肺胞洗浄 (BAL) 好酸球数を計数し、血中の抗原特異的 IgE 抗体を測定した。気道収縮反応の程度は、時間に対する呼吸抵抗曲線の曲線化の面積 (AUC: area under the curve) で評価し、BAL 中の好酸球数は major basic protein (MBP) に対する抗体を用いた免疫組織化学的染色により算出した。抗原特異的 IgE 抗体は ELISA 法および PCA 法を用いて測定した。

(結果および考察)

OVA 感作 CD 4 細胞を移注した BN ラットレシピエントは OVA 吸入刺激後、緩徐・持続性の気道収縮反応を示し、BAL 中の MBP 陽性細胞（好酸球）も増加した。一方、BSA 感作 CD 4 陽性細胞や OVA 感作 CD 8 陽性細胞のレシピエントは OVA 刺激後有意な気道収縮反応や BAL 中好酸球の増加を示さなかった。また OVA 特異的 IgE 抗体は adoptive transfer 後のレシピエントに検出できなかった。

以上より、抗原特異的 CD 4 陽性細胞の移注により抗原刺激後の気道狭窄と好酸球の気道内浸潤が起こることが明らかとなった。本研究は T 細胞依存性免疫反応が遅発相の喘息の病態に直接的に関与することを簡潔・明瞭に示したものである。

審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、気道で CD 4 陽性細胞が活性化され、Th 2 型サイトカインが産生されることが明らかとなって、気管支喘息の病態にヘルパー T 細胞の果たす役割の重要性が認識されつつある。本研究は感作後の CD 4 陽性細胞を取り出して未感作の Brown Norway ラットに移注し、同ラットを感作抗原で吸入刺激することになり、長時間にわたって気道収縮反応や好酸球増加が起こることを明らかにした。また、この反応は抗原特異的に誘導されるが、抗原特異的 IgE の増加を伴わないこと、CD 8 陽性細胞の移注では起らないことなどから、遅発相気管支喘息発症に抗原特異的 CD 4 陽性細胞が直接的に関与していることを示している。

気管支喘息における T 細胞の役割の詳細は今後の研究に待たねばならない点も多いが、本研究は動物モデル気管支喘息の病態におけるヘルパー T 細胞の直接的関与を明瞭に示した点で高く評価できる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。