

氏名(本籍)	こ いけ えい こ 小池英子(埼玉県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2966号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Ozone exposure enhances expression of cell-surface molecules associated with antigen-presenting activity on bronchoalveolar lavage cells in rats. (オゾン曝露はラット肺胞洗浄液中の細胞の抗原提示に関わる細胞表面分子の発現を増加させる)
主査	筑波大学教授 医学博士 大塚 藤 男
副査	筑波大学助教授 理学博士 石井 哲 郎
副査	筑波大学助教授 医学博士 柴崎 正 修

論文の内容の要旨

(目的)

気道アレルギー性疾患の発症あるいは憎悪には気道過敏やIgE抗体産生の増加が関与することが知られている。一方、大気汚染物質であるオゾン(O₃)と気道過敏との関連性については様々な面から研究されているが、O₃によるIgE抗体産生の増加機構については明らかにされていない。IgE抗体産生に関与する諸要因の一つに抗原提示機能がある。健常動物の肺細胞洗浄液中の細胞(BAL細胞)は肺胞マクロファージ(AM)で構成されるが、AMは抗原提示機能が低く、むしろ免疫抑制的に働くと言われている。しかし、O₃曝露による肺の炎症時には、BAL細胞の抗原提示機能が変化する可能性があると考え、本研究ではO₃曝露がBAL細胞の抗原提示機能に関わる細胞表面分子の発現および抗原提示機能に及ぼす影響とその機構を検討した。

(材料と方法)

動物は、8～10週令の雄性Wistarラットを使用した。ラットは1ppmO₃または清浄空気に3日間曝露し、肺胞洗浄により肺胞洗浄液(BALF)とBAL細胞を採取した。BAL細胞上の抗原提示に関わる細胞表面分子としてIa抗原と補助刺激分子であるB7.1, B7.2, CD11b/c発現をフローサイトメトリーで解析した。BAL細胞の抗原提示機能は同種異系のT細胞を用いた混合リンパ球反応(MLR)および卵白アルブミン(OVA)とOVA感作T細胞を用いた増殖反応により測定した。

(結果)

O₃曝露はBAL細胞上の抗原提示に関わる細胞表面分子であるIa, B7.1, B7.2, CD11b/cの発現を増加させた。Ia陽性細胞は免疫学的、形態学的に小型の単球様の細胞であった。また、末梢血から単離した単球もIa, B7.1, B7.2, CD11b/cを発現していた。同単球をO₃曝露ラットのBALF(O₃-BALF)で培養するとIa抗原発現は更に増加した。一方、常在性AMはIa抗原を発現せず、O₃-BALFで培養しても変化しなかった。O₃曝露により肺胞内に好中球の浸潤も観察されたが、この好中球はCD11b/c陽性ではあったが、Ia, B7.1, B7.2は陰性であった。また、O₃曝露はBAL細胞によるMLRおよびOVA特異的な抗原提示機能も亢進させた。

(考察)

O₃曝露によりBAL細胞中にIa抗原および補助刺激分子を発現した細胞が増加した要因について以下の可能性を考えた。第一にO₃曝露による肺胞内環境の変化が常在性AMにこれら細胞表面分子発現を誘導した可能性である。しかし、O₃-BALFで培養してもAMのIa抗原発現は増加せず、この可能性は否定的である。第二にIa抗原および補助刺激分子発現細胞の遊走、浸潤した可能性である。末梢血中の単球はIa, B7.1, B7.2, CD11b/cを発現しており、且つBAL細胞中のIa陽性細胞が単球様の細胞であることから、抗原提示に関わる細胞表面分子を発現するBAL細胞はO₃曝露により細胞内に浸潤してきた単球と考えた。同単球のIa抗原発現はO₃-BALFで培養することにより増加するので、O₃曝露後の肺胞内環境変化が浸潤単球の抗原提示関連表面分子発現を増加させていると考えた。O₃曝露はBAL細胞のMLRおよびOVA特異的な抗原提示機能も増加することを明らかにした。この増加はBAL細胞のIa抗原および補助刺激分子の発現増加によるものであり、この知見により浸潤単球に肺胞内環境変化が及ぼす影響を説明しようと考えた。O₃のような大気汚染物質への曝露が肺胞内細胞の抗原提示機能を促進し、ひいてはリンパ節または局所のリンパ球を活性化して抗体産生増加を惹起する可能性を推測した。

(結論)

O₃曝露はラットBAL細胞の抗原提示に関わる細胞表面分子 (Ia, B7.1, B7.2, CD11b/c) の発現を増加させることおよび抗原提示機能を亢進させることを明らかにした。BAL細胞中のこれらの細胞はO₃曝露によって末梢血液から遊走、浸潤してきた単球であり、その単球がさらにO₃曝露による肺胞内環境の変化によって抗原提示に関わる細胞表面分子発現を増加することを示した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究はO₃曝露によりBAL細胞中にIa抗原および補助刺激分子のB7.1, B7.2を発現した細胞が増加することを、またその増加がIa抗原および補助刺激分子を発現する末梢血単球細胞の遊走、浸潤による可能性が高いことを明らかにした。また末梢血単球のIa抗原発現はO₃曝露後のBALFで培養することにより増加すること、併せてO₃曝露はBAL細胞のリンパ球混合試験およびOVA特異的な抗原提示機能も増加させることを明らかにした。これらの知見はO₃のような大気汚染物質への曝露がBAL細胞のIa抗原および補助刺激分子の発現増加により、肺胞内細胞の抗原提示機能を促進する可能性を強く示唆している。このような肺胞内抗原提示機能促進によりリンパ節または局所のリンパ球が活性化されて抗体産生増加を惹起する可能性も示唆されるが、今後明らかにすべき研究課題である。大気汚染物質が及ぼす肺胞内細胞の免疫学的機能への影響の一端を明らかにした点が評価できる。

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。