

学 位 論 文 の 要 旨

三 重 大 学

| | | | |
|--|--|-----|---------|
| 所 属 | 三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態解明医学講座 免疫学分野 | 氏 名 | 松 本 貴 博 |
| <p>主論文の題名</p> <p>Activated protein C modulates the proinflammatory activity of dendritic cells</p> <p>主論文の要旨</p> <p>これまでの研究で気管支喘息や鼻炎などのアレルギー性疾患に対して、活性化プロテイン C が有益な活性をもたらすことは確認されているが、アレルギーにおける活性化プロテイン C の正確なメカニズムはわかっていない。本研究では、活性化プロテイン C が樹状細胞の分化および成熟を阻害することによりアレルギー性炎症を調節することができるという仮説を立て、この仮説を実証するために、マウスおよびヒトの樹状細胞を用いて活性化プロテイン C の効果を評価した。</p> <p>まず、マウスの骨髄由来の樹状細胞に活性化プロテイン C を添加して培養した結果、形質細胞様樹状細胞 (pDC) への分化および I 型インターフェロンの分泌の有意な増加が確認された。また活性化プロテイン C はリポ多糖 (LPS) により誘発される骨髄系樹状細胞の成熟および炎症性サイトカイン (IL-6, IL-12) の分泌を有意に減少させた。また、活性化プロテイン C がヒトの樹状細胞に影響を与えることができるかどうかを確認するため、ヒト末梢血からの単球由来樹状細胞を用いて評価した。ヒト単球由来樹状細胞に活性化プロテイン C を添加して培養し、リポ多糖 (LPS) で 24 時間刺激した結果、ヒトの単球由来樹状細胞においても成熟抑制および炎症性サイトカイン (TNF-α) の分泌抑制が確認された。</p> <p>次に、活性化プロテイン C で処理した樹状細胞のナイーブ T 細胞への影響について評価するため、活性化プロテイン C で処理した樹状細胞をトリ卵白アルブミン (OVA) で 24 時間刺激したのち、OT-II トランスジェニックマウス由来のナイーブ CD4⁺T 細胞 (Th1-skewing condition または Th2-skewing condition) と共培養した結果、活性化プロテイン C 処理した樹状細胞との共培養で、IFNγ⁺ CD4 細胞、IL-4⁺ CD4 細胞、IL-10⁺ CD4 細胞の有意な減少が確認された。</p> <p>また、抗 EPCR 抗体、抗 PAR-1 抗体、抗 CD11b 抗体で処理したのち、活性化プロテイン C 処理および OVA で刺激した CD11c⁺樹状細胞と CD4 細胞を共培養した結果、IFNγ、IL-4、IL-10 の発現を抑制していたことから、活性化プロテイン C の効果はこれらの受容体によって媒介されることが確認された。</p> <p><i>in vivo</i> において、アレルギー性炎症における活性化プロテイン C の効果を、活性化プロテイン C で処理し OVA で刺激した樹状細胞を注入したマウスで評価した結果、対照マウスと比較して有意に気道過敏性、肺における Th1 と Th2 サイトカイン濃度、血漿中免疫グロブリン E が減少していた。</p> | | | |

以上のことから、活性化プロテイン C は樹状細胞の分化および成熟を調節し、また異なる受容体を介した T 細胞の偏向を調節することで、アレルギー性疾患の治療に応用できる可能性があることが示唆された。