

[課程－ 2]

審査の結果の要旨

氏名 中島 理奈

本研究は免疫複合体沈着によって引き起こされる炎症・組織障害である III 型アレルギー（アルサス反応）におけるアリルヒドロカーボンレセプター(AhR)の関りを明らかにすることを目的としたものであり、下記の結果を得ている。

1. 皮膚アルサス反応 4 時間後の浮腫は野生型マウスと比較し、AhR ヘテロ欠損マウスで有意差をもって悪化した。皮膚アルサス反応前後の皮膚組織切片中の好中球数は、反応 4 時間後および 8 時間後で野生型マウスよりも AhR ヘテロ欠損マウスで増加していた。腹腔アルサス反応では、皮膚アルサス反応と同様に、反応 4 時間後の AhR ヘテロ欠損マウスの腹腔好中球数が増加していた。よって AhR ヘテロ欠損マウスでは早期の逆受動アルサス反応の亢進がみられることを示した。
2. 皮膚逆受動アルサス反応の病変局所では野生型マウスと比べ AhR ヘテロ欠損マウスで好中球誘導ケモカイン CXCL1、炎症性サイトカイン IL-6 の発現が上昇していた。腹腔マクロファージを回収し免疫複合体と共培養したところ、CXCL1、IL-6 の mRNA 発現およびタンパク発現が AhR ヘテロ欠損マウスのマクロファージで有意に増加した。さらに AhR ヘテロ欠損マウスのマクロファージは免疫複合体の認識に重要な Fc γ RIII の発現が上昇していた。また腹腔マクロファージにおいて AhR が Fc γ RIII のプロモーター領域にある XRE に結合することを示した。つまり、AhR ヘテロ欠損マウスでの逆受動アルサス反応の増悪はマクロファージによる免疫複合体の認識とそれに伴うサイトカイン・ケモカインの産生が亢進しているため生じていると推測された。
3. AhR ヘテロ欠損マウスマクロファージを除去すると逆受動アルサス反応の亢進は減弱し、移入すると悪化することを示した。よって AhR 発現が低下したマクロファージがアルサス反応悪化に対する重要な因子になっていると考えられた。
4. 免疫複合体関連血管炎患者の単球では AhR 発現は低下しており、Fc γ RIII 発現は増加していることを示した。AhR 欠損が免疫複合体関連血管炎増悪の一因になっている可能性が考えられた。

以上、本論文は AhR 欠損が Fc γ RIII 発現を増強することで免疫複合体の認識能を上げ、マクロ

ファージからの CXCL1、IL-6 産生を増やし、結果として好中球浸潤増加を引き起こし免疫複合体沈着による炎症・組織障害を増悪させることを示したものである。AhR の新たな役割を、AhR ヘテロノックアウトマウスを用いて明らかにした点は新規性が高く、評価できると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。