

学位授与番号：甲 940 号

氏 名：飯倉克人

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 25 年 4 月 24 日

学位論文名：

"Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Bronchial Asthma Show Impaired Innate Immune Responses to Rhinovirus in vitro."

(喘息患者末梢血単核球を用いたライノウイルス刺激に対する免疫応答に関する研究)

主論文名：

"Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Bronchial Asthma Show Impaired Innate Immune Responses to Rhinovirus in vitro."

(喘息患者末梢血単核球を用いたライノウイルス刺激に対する免疫応答に関する研究)

学位審査委員長：近藤一博教授

学位審査委員：嘉糠洋陸教授、桑野和善教授

論文要旨

論文提出者名：飯倉 克人

指導教授名：井田 博幸

主論文題名

題名：Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Bronchial Asthma Show Impaired Innate Immune Responses to Rhinovirus in vitro

(喘息患者末梢血単核球を用いたライノウイルス刺激に対する免疫応答に関する研究)

雑誌名：International Archives of Allergy and Immunology 2011;155(suppl 1):27-33.

要旨：

喘息治療は急性期の治療から慢性経過・慢性管理に重点が移行しているが、依然としてウイルス感染により誘導される喘息発作は長期管理を行う中で重要な課題である。またその原因ウイルスとして最も検出されるライノウイルス(RV:rhinovirus)であるが、通常鼻かぜウイルスとされる軽微な感染症である RV 感染がどのようにして喘息発作に至るのか正確なメカニズムは不明である。このため、喘息患者自身の免疫応答が健常人と比較し RV 刺激に対して異なった免疫応答を示すかどうかを確かめるため、喘息患者および健常人から末梢血単核球を分離しライノウイルスを感染させ培養し、産生されるサイトカインについて検討した。また患者および健常人らを 2 歳から 6 歳のグループ、7 歳から 19 歳のグループ、20 歳以上のグループに分類し、各年齢帯での免疫応答についてそれぞれ検討し経年的な免疫応答についても並行して検討し、喘息というものが幼少期より存在するものであるのか、またはある程度年齢を経てから発症するものであるのかについて間接的に考察することも目的とした。結果は、喘息患者におけるライノウイルス刺激に対するサイトカイン分泌能の特性として、①抗ウイルス性サイトカインである IFN- α の産生能低下、②炎症性サイトカイン(IL-6、TNF- α)の産生能が低い、③炎症調節性サイトカインである IL-10 産生能が低い、④アポトーシス関連蛋白である sFASL の産生能が低い傾向が認められた。これらのことより、喘息患者では 1)ウイルス除去能の低下、2)Toll 様受容体からのシグナル不全、3)アポトーシス誘導不全に伴う炎症終息の遅延というものが存在すると考えられた。また 2-6 歳の就学前児童らの特徴として、症状が幼少期に不安定(発作頻度が多い)である児らの IFN- α 、IL-10 産生能が低い傾向が認められ幼少期より喘息特有の免疫学的特性が出現しているものと想定された。衛生仮説に基づいた Th2/Th1 バランスの Th2 偏奇が病態に関わっているとする仮説は今回のスタディでは見出すことができなかったが、自然免疫応答から始まる免疫応答も重要な因子となりうることを示された。

論文審査の結果の要旨

飯倉氏は、吸入ステロイドに代表される抗炎症薬が喘息治療の主流となった今、喘息長期管理において最重要性課題であるのは、ウイルス感染により誘発される急性喘息発の予防であることに着目しました。そして、ウイルス感染誘発性の喘息発作においてその主たる原因はライノウイルスであることから、年齢別に採取した喘息患者、健常人の末梢血を用いてライノウイルス刺激により誘導される免疫応答について検討しました。

喘息患者および健常人の末梢血単核球をライノウイルスで刺激することにより産生されるサイトカインを検討したところ、喘息患者に認められた免疫特性として、①IL-6、TNF- α 産生能が低く、炎症が惹起されていない、②IL-10 産生能が低く、炎症調節がなされていない、③s-FASL 値が低く、アポトーシスが誘導されていない可能性、④IFN- α 産生能が低く、抗ウイルス性サイトカインの産生が低い、ことを見出しました。2歳～6歳における検討において、この年齢においても抗ウイルス性サイトカインである IFN - α 、IL-10 の産生能が低値であったことより、幼児期にはある程度、喘息患児に特有の免疫特性が方向づけられている可能性も示唆されました。これらの結果から、飯倉氏は、ライノウイルスによる喘息の誘発には、宿主のウイルスに対する免疫応答、特に Toll 様受容体の反応性が重要であるとの結論を得るに至りました。

試験は、去る平成 25 年 4 月 9 日、桑野和善教授、嘉糠洋陸教授の御臨席のもと、公開審査が行われました。席上、

① 他の先行研究と本研究の関係、② 統計処理、③他のウイルス感染との比較、④ウイルス感染の手法、⑤他の細胞種を用いた研究との比較、⑥サイトカイン低下のメカニズム、⑦治療が本研究の結果に与える影響、など多くの質問がなされましたが、飯倉氏は何れの質問にも的確に回答することができました。

本研究は、ウイルス感染による喘息の誘発に関して重要な内容を含んでおり、博士論文として、その価値十分と判断致しました。