

研究会報告

## 第 88 回 東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会

日 時：平成 24 年 11 月 27 日（火）  
午後 6 : 00 ~ 8 : 30  
会 場：東京医科大学病院 教育棟 5 階 講堂  
当番世話人：東京医科大学小児科学講座  
主任教授 星加 明德  
東京医科大学人体病理学講座  
主任教授 長尾 俊孝

### 1. 補体 C5 欠損マウスにおける CAWS 血管炎の特徴

(東京薬科大学薬学部 免疫学教室)

石本由維菜、三浦 典子、山中 大輔  
石橋 健一、安達 禎之、大野 尚仁

【目的】 *Candida albicans* 由来の菌体外多糖 CAWS をマウスに投与すると大動脈起始部に動脈炎 (CAWS 血管炎) を惹起する。この血管炎は系統差を示し重篤な系統では、初期の組織障害に続き血管リモデリングから大動脈機能異常に至り心機能不全を引き起こし、2 ヶ月程度で致死に至る。A/J マウスは補体 C5 ならびにインターロイキン 3 受容体  $\alpha$  鎖 (IL3Ra) 欠損であり、*Candida* 感染モデルに汎用されている。本発表では A/J マウスにおける血管炎の特徴について解析した。

【方法】 A/J マウスは SLC から購入し、SPF 環境下に飼育した。血管炎は雌雄 5 週齢マウスに、~4 mg の CAWS を 5 回 i.v. または i.p. 投与して惹起し、大動脈起始部の組織変化ならびに生存率で評価した。脾細胞は *in vitro* で培養し、上清のサイトカイン濃度を測定した。

【結果】 1) i.p.、i.v. いずれの投与でも、2 ヶ月程度で死亡する個体が現れた。また、4 週間には heart/body 比ならびに spleen/body 比が対照群と比較して上昇傾向を示し、大動脈起始部に強い細胞浸潤が認められた。2) CAWS 投与マウスの脾臓細胞を *in vitro* 培養したところ、IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、IL-6、MCP-1 の産生が上昇した。3) 脾臓細胞からのサイトカイン産生は抗 dectin-2 抗体で阻害された。

【考察】 A/J マウスは他の補体 C5 欠損マウスと同様に致死的な血管炎を発症した。また、脾臓細胞は顕著な炎症性サイトカイン産生能を示したことから全身レベルで炎症が惹起されていた。これらのことから C5 ならびに C5a は血管

炎発症の必須因子ではなく、むしろ増悪因子として作用している可能性のあることが示唆された。また、抗体を用いた中和実験から、血管炎の発症には dectin-2 からの炎症シグナルが重要であることが示唆された。

### 2. 気管支喘息発症における JNK の役割

(免疫学) 高田 栄子、古畑 昌枝、片平 高史  
水口純一郎

(動物実験センター) 須藤カツ子

【はじめに】 気管支喘息は気道過敏や Th2 細胞・好酸球・好中球・マクロファージなどの細胞浸潤を伴う慢性の炎症性疾患である。Th2 の反応は mitogen-activated protein kinases (MAPKs) によって調節されており、MAPK ファミリーに属する cJun N-terminal kinase (JNK) は、細胞増殖・アポトーシス・炎症反応において重要な役割を果たしている。我々は OVA 誘導性気管支喘息発症における JNK の役割を JNK2 欠損マウスを用いて検討した。

【方法】 JNK2 欠損と野生型 C57BL/6J マウスを OVA で腹腔内感作したのち、点鼻により気管支喘息を誘導した。気道過敏はメサコリンに対する反応性で評価した。肺胞洗浄液中の浸潤細胞は自動血球測定装置で測定し、サイトカイン・OVA 特異抗体は酵素抗体法で測定した。免疫細胞の受身移入実験は Rag2 欠損マウスを用いて行った。

【結果】 OVA で免疫した JNK2 欠損マウスでは気道過敏および肺胞洗浄液中の浸潤細胞数・好酸球数が野生型マウスに比べ抑制された。また血清中の OVA 特異的 IgG1 と IgE の産生が抑制された。さらに、Th2 サイトカイン IL-4、Th1 サイトカイン IFN- $\gamma$ 、IL-10 が低値を示した。野生型 T 細胞と JNK2 欠損マウス B 細胞を Rag2 欠損マウスに移入すると野生型 T 細胞と野生型 B 細胞を移入した場合に比べ、炎症反応が抑制された。JNK2 欠損マウス T 細胞と JNK2 欠損 B 細胞を移入すると JNK2 欠損マウス T 細胞と野生型 B 細胞あるいは野生型 T 細胞と JNK2 欠損マウス B 細胞を移入した場合より炎症反応はさらに抑制された。T 細胞、B 細胞の両方の JNK2 が OVA 誘導性気管支喘息の発症に関与することが示唆された。

【結論】 JNK2 は過敏症と炎症反応を特徴とする OVA 誘導性気管支喘息の発症を制御すると思われる。