



CD109 on dendritic cells regulates airway hyperreactivity and eosinophilic airway inflammation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-04-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 青野, 祐也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004344

博士（医学）青野 祐也

論文題目

CD109 on dendritic cells regulates airway hyperreactivity and eosinophilic airway inflammation

（樹状細胞上の CD109 分子は、気道過敏性および好酸球性気道炎症を制御する）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

気管支喘息は、気道過敏症および好酸球性気道炎症を特徴とする慢性炎症性気道疾患である。樹状細胞（DC）は、アレルゲンの提示により 2 型ヘルパー T 細胞（Th2）を活性化して好酸球性炎症を引き起こすため、気管支喘息の病態において中心的な働きを担っていると考えられている。CD109 分子はグリコシルホスファチジルイノシトールアンカー型糖タンパク質であるが、最近になり、CD109 分子が関節リウマチや乾癬などの炎症性疾患の病因に関与していることが報告された。しかし、気管支喘息と CD109 分子の関わりは明らかでない。

〔材料ならびに方法〕

10 週齢のメス C57BL/6 マウス（WT マウス）、*CD109*^{-/-}マウス、および卵白アルブミン（OVA）特異的 T 細胞受容体トランスジェニックマウス（OT-II マウス）を使用した（各実験 N = 3 - 8 匹/群）。気管支喘息モデルはハウスダスト（HDM）もしくは OVA 感作により作成し、アレルギー性炎症を評価した。マウス肺におけるサイトカインの発現は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）を用いて、共培養上清におけるサイトカイン量は、サイトメトリックビーズアレイを用いて評価した。また、免疫パネルを使用したマイクロアレイ法にて、HDM で感作した WT マウス及び *CD109*^{-/-}マウスの DC における遺伝子発現プロファイルを比較検討した（NanoString Technologies, Inc.）。本実験は、浜松医科大学医学部動物実験委員会の承認を得て行われた（承認番号：29-045）。

〔結果〕

CD109^{-/-} マウスは、WT マウスと比較して好酸球性気道炎症と気道過敏性が有意に低下していた。また RT-PCR を用いたサイトカインの解析では、*CD109*^{-/-} マウス肺においては、2 型サイトカイン（IL-4、IL-5、IL-13）の発現も低下しており、*CD109*^{-/-} マウスは WT マウスと比較してアレルギー性炎症が減弱していることが確認された。次に WT マウスを OVA あるいは HDM にて感作し、CD109 分子の発現を検討したところ、CD109 分子は喘息病態において、DC の中でも特に 2 型炎症の形成に重要な役割を担うとされる cDC2 に誘導されることを見出した。

DC に発現する CD109 分子の役割を検討するため、DC と CD4⁺ T 細胞を用いて共培養実験を行った。WT マウスと *CD109*^{-/-} マウスを OVA で感作したのち、肺 cDC2 を単離し、OT-II マウスから単離したナイーブ CD4⁺ T 細胞と OVA ペプ

チドを添加して共培養した。*CD109*^{-/-} 肺 cDC2 は WT 肺 cDC2 と比較して、有意に共培養上清中の IL-13 濃度が低く、IL-6 や IL-17A、TNF- α の濃度も有意に低かった。共培養した T 細胞の分裂能およびアポトーシスを検討したところ、*CD109*^{-/-} 肺 cDC2 と共培養した *CD4*⁺ T 細胞は、分裂能が有意に低下しアポトーシス細胞数も増加していた。蛍光標識 OVA を用いた、*in-vivo* での樹状細胞の抗原貪食能の検討では、*CD109*^{-/-} 肺 cDC2 は WT 肺 cDC2 と比較して抗原貪食能が有意に低下していることが判明した。

次に、*CD109*^{-/-} マウスと WT マウスの cDC2 の遺伝子発現プロファイルの違いをマイクロアレイを用いて検討した。*CD109*^{-/-} cDC2 は、エオタキシン (*Ccl24*、*Ccl26*) および Th2 関連サイトカイン (*Il4*、*Il5*、*Il13*、*Il33*) 発現が低下していた。また抗炎症性 DC に特徴的な転写因子である *Runx3* 発現亢進と、その下流シグナル伝達因子であるリン酸化 SMAD2/3 発現が増加していることも確認された。

DC に発現する *CD109* 分子のアレルギー炎症における意義を評価するために、骨髓由来 DC (BMDC) 移入実験を行った。この実験により、DC により誘導される気管支喘息における炎症を直接比較評価した。*CD109*^{-/-} マウスおよび WT マウスから BMDC を採取・培養し、HDM 刺激を行った上で、WT マウスに BMDC を移入した。*CD109*^{-/-} マウス由来の BMDC を移入したマウスでは、好酸球性気道炎症低下に加えて気道過敏性も減弱しており、気管支喘息における炎症が低下していることが再現された。

最後に、抗 *CD109* 抗体が新規治療標的となりうるかを検討した。抗 *CD109* 抗体を作成して HDM 感作した WT マウスに投与したところ、抗 *CD109* 抗体は、抗原感作または抗原チャレンジいずれの時期に投与しても、アレルギー炎症を抑制した。

[考察]

本研究により、*CD109* 分子がアレルギー炎症に対して重要な役割を果たしていることが明らかになった。すなわち、*CD109* 分子は、アレルギー病態において重要な DC を介して、アレルギー炎症の成立に決定的な役割を果たしていることが示された。

その機序としては、*CD109*^{-/-} 肺 cDC2 は、*RUNX3* 分子を高発現しており抗原提示能が有意に低く、*CD4*⁺ T 細胞の分裂を抑制し、結果としてアレルギー炎症を制御しているものと考えられた。

本研究の意義として、*CD109* 分子が気管支喘息をはじめとしたアレルギー疾患の新たな治療標的となりうることを示したことが挙げられる。興味深いことに、抗 *CD109* 抗体は抗原感作期だけでなく、抗原チャレンジ期に投与しても有効であることが示された。このことは、今後臨床応用していく上で非常に有望な知見であると考えられた。

〔結論〕

CD109 分子は DC 介して、アレルギー性炎症を制御していることが示された。
CD109 分子は喘息における新たな治療標的となる可能性がある。