

# 論 文 要 旨

Immunoregulatory function of PIR-A/B+ DCs in the inflammatory responses of dextran sodium sulfate-induced colitis.

(デキストラン硫酸ナトリウム誘発性大腸炎における PIR-A/B 陽性樹状細胞の免疫制御機能)

関西医科大学 内科学第三講座  
(指導：岡崎 和一 教授)

栗島 亜希子

### 【研究目的】

潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の病態として、腸内細菌への過剰な免疫反応の関与が挙げられる。抗TNF- $\alpha$ 抗体などの登場以来、近年治療は飛躍的に進歩したが、未だ難治例も多く更なる病態解明が望まれている。

また、樹状細胞(DC)は免疫反応の開始や自己寛容の制御に際し、重要な役割を担っている。これまで腸管免疫に関わる種々の樹状細胞サブセットが同定されているが、各々の機能については未だ不明な点も多い。

今回われわれは、潰瘍性大腸炎モデルマウスの腸管粘膜における樹状細胞の動態に注目し、特に炎症の回復過程において重要な役割を担っている樹状細胞を同定し、解析を行った。

### 【研究方法】

1. デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性大腸炎モデルマウスを作成し、経時的に病理学的検討を行った。
2. 大腸炎マウスを屠殺して、大腸粘膜上皮および粘膜固有層から樹状細胞に富んだ細胞群を採取した。
3. フローサイトメトリーにて、炎症の経過に伴う樹状細胞の動態を解析した。またPIRs (paired immunoglobulin-like receptors) 発現樹状細胞サブセットを同定し、同サブセットの動態を解析した。
4. PIR-A/B<sup>high</sup> conventional DCs (cDCs)に着目し、蛍光免疫染色にて同細胞の局在をたしかめた。
5. 同細胞を単離し、T細胞に対する抗原提示能を調べるためにMixed leukocyte reaction (MLR) を行った。
6. 同細胞の免疫制御能をしらべるため、抗原提示能を認める脾臓DCと混合してMLRを行い脾臓の抗原提示能が抑制されるかどうかを評価した。
7. 免疫制御能をしらべるため、同細胞をDSS誘発性大腸炎マウスへの移入し、7日目でマウスを屠殺して病理学的検討を行った。
8. サイトカイン産生能を評価するために、単離した同細胞からRNAを抽出し、Real-time RT-PCRを行った。また同細胞の培養上清のサイトカイン濃度を測定した。

### 【結果】

1. DSS投与後5日目から12日目において、大腸粘膜構造の破壊、炎症細胞浸潤が見られた。投与後14日目にはこのような組織像の変化は軽快していた。
2. CD11c+/B220+ plasmacytoid DCs (pDCs)、CD11c-/B220- cDCsの割合に関してはDSS投与にともなう傾向をみとめなかった。
3. cDCsにおけるPIR-A/Bの発現を検討したところ、PIR-A/B<sup>high</sup>、PIR-A/B<sup>low</sup>の2つのサブセットに区分することができた。PIR-A/B<sup>high</sup> cDCsは、DSS投与5日目に増加し、以後漸減していた。
4. PIR-A/Bと、CD11cで二重染色される細胞が粘膜固有層近傍の筋層に存在した。
5. MLRにおいてPIR-A/B<sup>high</sup> cDCsが、PIR-A/B<sup>low</sup> cDCや脾DCsと比較して、抗

原提示活性が明らかに低いことが示された。

6. PIR-A/B<sup>high</sup> cDCsと脾臓のDCを混合しMLRを行うと、脾臓の抗原提示能が抑制されることが示された。

7. DSS誘発大腸炎マウスに、PIR-A/B<sup>high</sup> cDCsを移入したマウスではPIR-A/B<sup>low</sup> cDCsを移入したマウスやPBSを注入したマウスに比べ腸炎の程度が軽微であった。

8. real-time RT-PCR では、PIR-A/B<sup>high</sup> cDCsはPIR-A/B<sup>low</sup> cDCsと比較しTGF $\beta$  i、IL-10raが高値であった。またIFN $\gamma$ は低値であった。

#### 【考察】

大腸粘膜固有層のPIR-A/B<sup>high</sup> cDCs は、DSS誘発性腸炎を終息させる過程で重要な役割を担っている可能性がある。その機序としては、抑制性サイトカインの関与が示唆される。またこのサブセットに関わる免疫機序は、新たな治療の標的となる可能性がある。