

氏名	大東 久佳
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Hot tub lung 患者由来の M. avium 菌株を用いた過敏性肺臓炎動物実験モデルの構築、病態解明
論文審査委員	主査 教授 貫和 敏博 教授 小林 俊光 教授 石井 直人

論文内容要旨

【背景】過敏性肺臓炎は有機物、無機物を反復吸入することにより発症するアレルギー性肺疾患である。原因物質は 300 以上あり、宿主側の免疫応答が一様ではないことが過敏性肺臓炎の病態解明を困難なものにしている。Hot tub lung は非結核性抗酸菌が原因となる過敏性肺臓炎様の病態であるが、その病態は十分に解明されておらず、炎症に加え感染の関与、一緒に吸入する cofactors の関与が指摘されている。

【目的】Hot tub lung 動物実験モデルを構築し、hot tub lung の病態を明らかにする。また、病態形成に関与するシグナル分子、免疫担当細胞を明らかにする。

【方法】Hot tub lung 患者由来の菌株 (HP 株と命名) の死菌をマウスに経気道的に投与することにより動物実験モデルの構築を行った。対照群として慢性呼吸器感染症である非結核性抗酸菌症患者由来の菌株 (non-HP 株) を用いた。また、遺伝子欠損マウスに HP 株を投与することにより、病態に関与するシグナル分子、免疫担当細胞の検討を行った。

【結果】HP 株投与群では non-HP 株と異なり気管支肺胞洗浄液中の細胞数、Th1 サイトカインの上昇を認め、肺病理組織も過敏性肺臓炎に矛盾しなかった。また、獲得免疫に関与する CD4、CD8 欠損マウスでは野生型マウスと HP 株に対する免疫応答に差がなかったことから、自然免疫の関与

を調べた結果、HP 株は TLR9-MyD88 経路依存性に炎症を惹起していた。次に、野生型マウスの肺 CD11c 陽性細胞を TLR9 欠損マウスに移植した結果、HP 株に対する免疫応答は回復した。そこで、肺 CD11c 陽性細胞のサブセットを解析した結果、HP 株は non-HP 株に比べ肺 CD11c 陽性細胞の中でも CD11b 陽性樹状細胞を TLR9 依存性に誘導していた。

【結論】 Hot tub lung の病態形成に感染ではなく菌株の免疫原性が関与すること、TLR9-MyD88 経路依存性に肺 CD11b 陽性樹状細胞が病態を形成することが示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題名 Hot tub lung 患者由来の *M. avium* 菌株を用いた過敏性肺臓炎動物実験モデルの構築、
病態解明

所属専攻・分野名 医科学 専攻 ・ 呼吸器病態学 分野

学籍番号 氏名 大東 久佳

過敏性肺臓炎は、米国牧畜業でサイロ備蓄の牧草に発生する真菌に対する免疫学的肺疾患として認識された。有機物を中心とする多様な抗原の反復吸入で発症するアレルギー性肺疾患であり、多様な吸入物質に対する宿主免疫応答が一様ではない点はその病態解明を遅らせている。Hot tub lung は米国で報告され、非結核性抗酸菌（NTM）吸入を原因とし、感染とは異なる過敏性肺炎で、日本でも患者をみる。

学位申請者は、本病態解明を目的として、Hot tub lung 動物実験モデルを構築し、患者由来 NTM 株を用いて、病態形成に関与するシグナル分子、免疫担当細胞を解析した。

【方法】

- ① Hot tub lung 患者由来（HP 株）菌株の死菌をマウスに経気道的に投与する実験モデルを構築した。
- ② 対照群とし、慢性呼吸器感染症である非結核性抗酸菌症患者由来（non-HP 株）の菌株を用いた。
- ③ 各種遺伝子欠損マウスに HP 株を投与し、病態に関与するシグナル分子、免疫担当細胞を検討した。

【結果】

- ① HP 株投与群で、non-HP 株と異なり、気管支肺胞洗浄液中の細胞数増加、Th1 サイトカイン上昇を認め、肺病理組織像も過敏性肺炎に矛盾しないモデルが作成できた。
- ② 獲得免疫に関する CD4、CD8 欠損マウスでは、HP 株への免疫応答に、野生型マウスと差がなかった。
- ③ 自然免疫の関与を調べた結果、HP 株は TLR9-MyD88 経路依存性に炎症を惹起していた。
- ④ 野生型マウス肺 CD11c 陽性細胞を TLR9 欠損マウスに移植すると、HP 株に対する免疫応答は回復した。
- ⑤ 肺 CD11c 陽性細胞のサブセットを解析した結果、HP 株は non-HP 株に比べ、肺 CD11c 陽性細胞のうち、CD11b 陽性樹状細胞を TLR9 依存性に誘導していた。

本研究は Hot tub lung マウスモデルを作成し、その病態形成に、感染ではなく、患者由来菌株の免疫原性に関かわる事実、TLR9-MyD88 経路依存性に肺 CD11b 陽性樹状細胞が病態を形成に関与する新たな知見をえた。本研究により未解明であった過敏性肺炎の基礎病態の一部が明らかになり、その治療対応に示唆を与えることが期待される。よって本論文は、博士（医学）の学位論文として優れており、合格と認める。