

論文内容要旨

論文題目

Dexamethasone Inhibits Maturation of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells Via Down Regulation of Glucocorticoid Receptor

(デキサメサゾンとはグルココルチコイドレセプターを介してヒト単球由来樹状細胞の成熟化を抑制する)

責任講座：麻酔・蘇生学 講座

氏名：飯澤 和恵

【内容要旨】

【研究の目的】 glucocorticoids (GC)は自己免疫疾患や血液疾患、移植片拒絶反応などの治療、予防に広く応用されているが、心臓、食道、肝臓などの大手術の際にもその侵襲を軽減する目的で投与され、術後患者管理の点で有利であるとする報告が多数なされている。しかし、感染症など術後合併症の発症に対する懸念などから、その投与に関するコンセンサスは得られていない。抗原特異的な T 細胞の産生に重要な役割を果たす骨髄由来の樹状細胞は全身に広く分布し、免疫応答の中心となる細胞として知られている。最近では、ナチュラルキラー細胞や好中球など、他の免疫担当細胞に対する影響も解明されつつあり、獲得免疫だけでなく、自然免疫においてもその重要性が注目されており、術後患者の免疫応答に深く関与していることが予想される。GC の投与が樹状細胞に与える影響に関する報告は多数あるものの、GC の濃度、投与期間などの違いから、統一的な結果は得られておらず、未知な部分が多い。GC の影響は樹状細胞に発現する glucocorticoid receptor (GR) を介して発現する。GC 投与が GR にどのように作用するのかを検討することによって、樹状細胞の免疫応答に及ぼす影響を解明したいとの動機を得た。

【方法】

1. ヒト樹状細胞の分離、培養：ヒト末梢血から単核球を分離し、granulocyte macrophage-colony stimulating factor と interleukin-4 を加えて3～8日間培養することにより、異なった分化段階の単球由来樹状細胞 (MoDC) を誘導する。
2. GR タンパクや GR の2つの isoform である GR α と GR β の発現を免疫細胞化学、FACS 解および半定量 reverse transcriptase polymerase chain reaction を用いて評価する。
3. MoDC に対する dexamethasone (Dex) 投与による viability の変化 (収穫数、apoptosis の誘導)、MoDC の分化、成熟に対する影響を、免疫染色化学、FACS 解析などを用いて検討する。
4. また、Dex の投与を中止することによって、速やかにその影響から回復するのかを検討する。

【結果と考察】

Dex の持続投与により MoDC の GR の発現はタンパクレベルでも RNA レベルでも抑制されるが、その変化は濃度や投与期間に依存する変化ではなく、高濃度 ($10^{-6}M$) の Dex によって一様にかつ、顕著に抑制されるものであった。同様に高濃度の Dex の投与は有意に MoDC の分化、成熟、活性化を抑制し、特に CD83 の抑制が顕著であった。MoDC の成熟の指標となる CD80, CD86 の抑制や apoptosis の誘導においては、Dex の投与中止により速やかに消失したが、GR および CD83 の発現抑制は持続したままであった。特に免疫応答において重要と考えられる CD83 の発現の抑制は著しく、免疫抑制状態が Dex 投与中止以降も持続することが推測され、臨床で高濃度のステロイドを投与する場合には十分考慮すべき点と思われた。

平成 17 年 1 月 6 日


山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書


申請者氏名：飯澤 和恵

論文題目：Dexamethasone Inhibits Maturation of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells via Down-Regulation of Glucocorticoid Receptor
(デキサメサゾンがグルココルチコイドレセプターを介してヒト単球由来樹状細胞の成熟化を抑制する)

審査委員：主審査委員

本郷 誠治 

副審査委員

大谷 浩一 

副審査委員

倉智 博久 

審査終了日：平成 16 年 12 月 24 日

【 論文審査結果要旨 】

glucocorticoids (GC)の投与が樹状細胞に与える影響に関する報告は多数あるものの、GC の濃度、投与期間などの違いから、統一的な結果は得られていない。そこで本研究では、GC 投与が glucocorticoid receptor (GR) にどのように作用するのかを検討することによって、樹状細胞に及ぼす影響を解析した。まずヒト末梢血から単核球を分離し、granulocyte macrophage-colony stimulating factor と interleukin-4 を加えて 2~7 日間培養することにより、異なった分化段階の単球由来樹状細胞 (MoDCs) を誘導した。MoDCs における GR タンパクや GR の 2 つの isoform である GR α と GR β の発現を検討した。つぎに dexamethasone (Dex) 投与が MoDCs の viability の変化 (apoptosis の誘導)、MoDCs の分化、成熟に及ぼす影響を検討し、以下の成績を得た。

術後に大量投与される時の血中濃度に相当する高濃度 (10^{-6} M) の Dex の持続投与により MoDCs の GR の発現は、タンパクレベルでも RNA レベルでも顕著に抑制された。さらに高濃度の Dex の投与は有意に MoDCs の分化、成熟を抑制し、特に CD83 の発現抑制が顕著であった。MoDC の成熟の指標となる CD80, CD86 の発現抑制や apoptosis の誘導は、Dex の投与中止により速やかに消失したが、GR および CD83 の発現抑制は持続したままであった。以上の成績から、高濃度の Dex は MoDC の成熟を抑制することが示唆された。しかもこの作用は Dex 投与中止後も続くことが明らかになった。

以上の研究成果より本審査委員会では、本研究者が博士 (医学) を受けるに値すると判断した。

(1, 200 字以内)