

論 文 要 旨

Platelet-derived RANK ligand enhances CCL17 secretion from dendritic
cells mediated by thymic stromal lymphopoietin

(血小板由来 RANK リガンドによる T h 2 誘導型樹状細胞の活性化能の検討)

関西医科大学内科学第一講座
(指導：野村昌作教授)

中西孝尚

【目的】

樹状細胞 (Dendritic Cell:DC) は生体内に広く分布し、抗原認識によってサイトカイン産生から自然免疫応答を増強する。さらに抗原特異的に CD4⁺ ナイーブ T 細胞を活性化し、獲得免疫応答を誘導する役割を持つ。アレルギー発症機序においても DC は Th2 細胞を分化誘導し、アレルギー性炎症カスケードを引き起こす。近年、上皮由来のサイトカインである胸線間質リンパ球増殖因子 (thymic stromal lymphopoietin:TSLP) が、DC に作用し、Th2 ケモカインである CCL17 を産生させることにより、メモリーTh2 細胞の局所浸潤とアレルギー性炎症の維持に重要な役割を果たすことも報告されている。

一方、血小板は炎症・血栓・動脈硬化において重要な役割をしており、サイトカインやTNFスーパーファミリーなどの様々な免疫メディエーターを発現し血管内炎症に重要な役割を果たしている。しかしながら、血小板と DC のクロストークによる免疫応答調節機序の報告は殆ど無い。

今回、樹状細胞と血小板の共同作用によるアレルギー性炎症の新たな機序の可能性について解析した。

【方法】

健康人ヒト末梢血単核球よりミエロイド系 DC を純化・単離し *in vitro* 実験に用いる。また末梢血から、血小板も単離し、トロンビン受容体アゴニストにより刺激し、実験に供する。純化した DC と刺激血小板を組み合わせ培養する。刺激活性化物質として、ミエロイド系 DC に対し TSLP を使用する。解析手技として、血小板における TNF スーパーファミリー分子の発現と DC の成熟活性化度合いを CD40, CD80, CD86, CD83, OX40L の発現を指標としフローサイトメーターで解析する。また細胞上清における DC 由来サイトカイン (CCL17) の量を ELISA 法にて測定する。

【結果および考察】

今回我々は新たに、活性化血小板が RANK リガンド (RANKL:Receptor Activator for Nuclear Factor B Ligand) を発現することを同定した。RANKL は CD40 リガンドと同様に TNF スーパーファミリーの一つであり、活性化された T 細胞に発現し、DC の生存と成熟に寄与することが報告されている。この活性化血小板によって、DC の持つ CD40, CD83, CD86 は発現増強し、さらに TSLP と同時に活性化血小板を添加することによって、DC から産生される CCL17 は増加することも明らかにした。また、RANKL に対する中和抗体を用いることで、DC の持つ CD40, CD83, CD86 は発現増強が抑制され、DC から産生される CCL17 は増加が抑制されることを確認した。したがって、血小板由来の RANKL は DC による Th2 免疫応答を増強し、アレルギー性の炎症を増幅させる可能性が示唆された。すなわち DC に由来するアレルギー応答において、血小板による新たな増幅機序の可能性が考えられた。