

Title	Contrasting Action of IL-12 and IL-18 in the Development of Dextran Sodium Sulfate Colitis in Mice.
Sub Title	マウスDSS腸炎におけるIL-12とIL-18の対照的作用
Author	高木, 英恵
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.37-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0037">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0037</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Contrasting Action of IL-12 and IL-18 in the Development of Dextran Sodium Sulfate Colitis in Mice.

(マウスDSS腸炎におけるIL-12とIL-18の対照的作用)

高木 英恵

## 内容の要旨

近年、さまざまな大腸炎の原因が腸管粘膜でのTh1、Th2サイトカインバランスの異常にあることが明らかになっている。IL-12は代表的なTh1系サイトカインであり、IL-18と相乗的に作用してIFN- $\gamma$ 産生を誘導するほか、Th1細胞の分化に必須である。IL-18はTh1細胞やNK細胞のIFN- $\gamma$ 産生を促進し、NK細胞の細胞障害作用を増強する。しかし、IL-18はある条件下でTh2サイトカイン産生を刺激し、創傷治癒の初期段階に関与すると報告もある。一方、IL-12とIL-18はヒト炎症性腸疾患 (IBD) の病態形成において重要な役割を有しており、クローン病患者の腸管粘膜で過剰発現しているほか、腸炎動物モデルにおいては抗IL-12抗体、抗IL-18抗体が実験腸炎に対する治療効果を持つことが示されている。本研究ではこれらサイトカインのノックアウトマウスを用い、腸炎形成におけるサイトカインの関与とその機序について検討を行った。

本研究ではIL-18、IL-18受容体、IL-12p35欠損 (IL-18<sup>-/-</sup>、IL-18R<sup>-/-</sup>、IL-12<sup>-/-</sup>) マウス、および対照としてIL-12<sup>+/-</sup> x IL-18<sup>+/-</sup>であるF1マウスを用い、1.2%硫酸デキストラン (DSS) 水溶液を自由飲水させ、DSS腸炎を誘発した。まずDSS水溶液の間欠投与では、3サイクル6週終了時まで、F1マウスは21%、IL-18<sup>-/-</sup>マウスは38%が死亡したが、IL-12<sup>-/-</sup>マウスは無症状で全個体が生存した。腸炎の臨床的重症度および組織学的重症度は、DSS水溶液を7日間投与した後14日目に評価した。臨床的重症度は、体重減少、血便の有無、下痢の程度をそれぞれ0~4点にスコア化し、さらにそれらを総合して比較した。また摘出した大腸から切片を作成し、腸炎の活動性を組織学的スコアとして判定した。臨床スコアおよび組織学的スコアのいずれにおいても、IL-18<sup>-/-</sup>マウス、IL-18R<sup>-/-</sup>マウスはF1マウスに比べ高スコアであり、一方、IL-12<sup>-/-</sup>マウスは組織学的にもほとんど腸炎を認めなかった。DSS非投与群では、すべての群のマウスに異常はみられなかった。次に、DSSを投与した各群のマウスから粘膜固有層単核球 (LPMC) を分離、培養し、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ の産生をELISA法により測定した。IL-18<sup>-/-</sup>マウスLPMCは、F1マウスと比較してIFN- $\gamma$ 産生が亢進し、IL-12<sup>-/-</sup>マウスLPMCはIFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ とも産生が低下していた。

以上より、腸管粘膜において、ある条件ではIL-12とIL-18が異なる作用を示し、IL-12は炎症を悪化させ、IL-18は改善させる可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

IL-12はIFN- $\gamma$ 産生やTh1細胞の分化誘導に中心的役割を担うTh1サイトカインである。またIL-18はIL-12と協働してIFN- $\gamma$ 産生を強力に誘導する一方、条件によりTh2サイトカインとして作用する場合があることが知られている。近年、ヒト炎症性腸疾患 (IBD) の腸管粘膜においてこれら二つのサイトカインが過剰発現し、病態に大きく関与することが明らかになってきているが、いまだ不明な点も多い。本研究では、硫酸デキストラン (DSS) 腸炎モデルを用い、IL-12欠損マウス、IL-18欠損マウスにおける腸炎発症とその機序について検討した。IL-12欠損マウスでは対照群に比しDSS腸炎は軽微であり、IL-18欠損マウスでは重度であった。またこれらマウスの大腸から分離した粘膜固有層単核球 (LPMC) では、IL-18欠損マウスでIFN- $\gamma$ 産生が亢進していたが、TNF- $\alpha$ は差を認めなかった。IL-18受容体欠損マウスでは対照群より重度の腸炎を認めた。以上より、腸管免疫においてある条件下でIL-12とIL-18が異なる作用を持ち、IL-12は炎症を悪化させIL-18は改善させる場合のあることが示された。

審査ではまず、IL-12とIL-18の二重欠損マウスでの検討を行うことで腸炎増悪の機序について重要な結果が得られる可能性があることと助言された。またDSS腸炎の機序とヒトIBDとの相違について質問された。DSS腸炎はTh1、Th2の両方の免疫系が関与すると考えられその点でヒトIBDと直接的に対応するものではないが、種々の腸炎で検討を行うことで腸管免疫機構全体の解明につながると考えられると回答された。次にサイトカイン産生細胞について質問され、大腸粘膜から分離した単核球にはリンパ球だけでなくマクロファージやNK細胞が混在していると考えられると回答された。DSS腸炎では単核球のみならず好中球の関与もあることから炎症の程度との関連はこれらを含めて評価すべきであると指摘された。さらに潰瘍形成、創傷治癒とIL-12、IL-18の役割について質問され、IL-18は創傷治癒において重要であるとの知見があり、今回のIL-18欠損マウスでの腸炎増悪は創傷治癒が妨げられた結果である可能性があることと回答された。腸炎形成初期から回復期までの病理組織像の変化およびサイトカイン産生の経時的変化について検討すべきであると助言された。

以上、本研究はさらに検討すべき課題はあるものの、IL-12とIL-18が腸管免疫において異なる作用を持つ場合があることを示した点で消化器病学上有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 石井 裕正  
外科学 北島 政樹 微生物学・免疫学 石川 博通  
医化学 末松 誠  
学力確認担当者：北島 政樹  
審査委員長：北島 政樹

試問日：平成16年1月27日