

Title	IL-4 regulates chemokine production induced by TNF- α in keratocytes and corneal epithelial cells.
Sub Title	IL-4 による培養角膜実質および上皮細胞におけるケモカイン産生の制御
Author	高野, 洋之
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.21-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0021

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.

IL-4 regulates chemokine production induced by TNF- α in keratocytes and corneal epithelial cells.

(IL-4による培養角膜実質および上皮細胞におけるケモカイン産生の制御)

高野 洋之

内容の要旨

(目的)

重症アレルギー性結膜疾患である春季カタルやアトピー性角結膜炎などの合併症として角膜びらんや角膜潰瘍などが知られている。このような角膜合併症の病態形成には好酸球などの炎症細胞の集積が関与している。炎症細胞の局所集積には種々のケモカインが関与しているが眼表面におけるケモカイン産生の調節の詳細については不明な点が多い。アレルギー性疾患の涙液中にはTh2タイプサイトカインであるインターロイキン4 (IL-4) が高値であることが報告されている。我々は涙液中のIL-4が角膜上皮や実質細胞からのIL-8やRANTESの産生を調節し、眼表面への好酸球有意な細胞浸潤を誘導している仮説のもと今回の実験を行った。

(方法)

EBAA (アメリカアイバンク協会) から得られた角膜より角膜実質および上皮細胞を分離、培養した。同細胞を24時間無血清培養後、TNF- α もしくは、IL-4もしくはその両者により刺激し、その24時間後に上清を回収し、ELISA法にてケモカインであるRANTESとIL-8の濃度について検討した。

(結果)

角膜実質および上皮細胞の両者においてTNF- α 単独刺激によりIL-8の産生は誘導された。このTNF- α によるIL-8の産生はTNF- α とIL-4の同時刺激では有意に低下した。RANTESについては角膜実質細胞において、TNF- α とIL-4の同時刺激によりTNF- α 単独刺激や無刺激に対して有意に増加した。

(結論)

IL-4は角膜実質細胞におけるRANTESの産生を増強し、IL-8の産生を抑制した。IL-4は角膜の構成細胞におけるケモカイン産生の調節を行うことにより、アレルギー性結膜疾患における眼表面への好酸球の選択的集積を誘導している可能性が示唆された。今回の実験により重症眼アレルギーにおける好酸球による角膜障害の発症のメカニズムの解明に関する重要な知見が得られたと考えられる。

論文審査の要旨

近年、アレルギー性結膜疾患は増加していることが知られている。重症型である春季カタルやアトピー性角結膜炎においては遷延性の角膜上皮障害がしばしば生じ、時には不可逆的な視力低下を生じる。角膜病変発症には好酸球による組織傷害を主体としたアレルギー反応の遅発層が重要である。本研究では好酸球のターゲットである角膜の構成細胞からのin vitroでのケモカイン産生、IL-4によるその制御およびin vivoにおける結膜上皮中のケモカイン濃度、好酸球・好中球数、角膜上皮障害の関係を検討した。

角膜上皮・実質細胞共にTNF- α 刺激によりIL-8の産生は誘導され、これはTNF- α とIL-4の同時刺激では有意に低下した。RANTESについては角膜実質細胞において、TNF- α とIL-4の同時刺激によりTNF- α 単独刺激や無刺激に対して有意に増加した。以上よりIL-4が角膜構成細胞からのケモカイン産生を制御することにより好酸球の選択的遊走を誘導している可能性が示唆された。又in vivoのデータではIL-8の濃度は好酸球・好中球浸潤に共に相関、RANTES濃度は好酸球・好中球浸潤に共に相関が認められなかった。従って、IL-8は好酸球・好中球の遊走に関与している可能性が示唆されたがRANTESについてはin vivoでは好酸球の選択的遊走には他の因子の関与の方が強いことが示唆された。

審査ではアレルギー反応の主役の一つであるマスト細胞の関与、IL-5の涙液中濃度、IL-4の産生細胞、Toll like receptor (TLR) を介したマスト細胞の活性化について質問があった。マスト細胞はTNF- α 、IL-4を共に産生し重症アレルギー性結膜疾患のアレルギー性炎症のinitiationにおいて関与していること、今回の研究についてはIL-5の涙液中濃度の測定を行っていないこと、眼表面におけるIL-4の産生源として結膜マスト細胞、浸潤Th2細胞が考えられること、アトピー患者の結膜嚢にはS.aureusを含めた細菌のmicrocolonizationが報告されておりTLRを介したマスト細胞活性化の可能性もあると回答された。刺激サイトカインの濃度設定についての質問があり、TNF- α については予備実験における至適濃度、IL-4については以前行った実験および文献を参考に決定したと説明された。サイトカインの濃度の組み合わせを変更した上での実験の必要性が指摘された。又、mRNAレベルでの検討、上清による遊走実験などの必要性も指摘された。他論文とstarvation期間の差異によりケモカイン産生の結果が異なることについても指摘があり本来は追加実験が必要であったとの指摘もあった。強力な好酸球遊走因子であるeotaxinについてのデータの有無についての質問があり同データを含めたその後の研究データを加えた総説の作成が指示された。

以上のように本研究は今後なお検討すべき課題が残るものの重症アレルギー性結膜疾患におけるケモカインの産生、制御につき重要な知見が得られ同疾患における角膜上皮障害の発症メカニズム解明に有意な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 眼科学 坪田 一男
微生物学・免疫学 小安 重夫 病理学 岡田 保典
微生物学・免疫学 石川 博通
学力確認担当者：北島 政樹、小安 重夫
審査委員長：小安 重夫

読問日：平成17年 2月 7日