

Title	Abnormally Differentiated Subsets of Intestinal Macrophage Play a Key Role in Th1-Dominant Chronic Colitis through Excess Production of IL-12 and IL-23 in Response to Bacteria
Sub Title	腸管マクロファージの分化異常が腸内細菌に対する過剰なIL-12, IL-23の産生を介し、Th1優位な慢性大腸炎を引き起こす
Author	鎌田, 信彦
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.3 (2007. 9) ,p.9-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070901-0009

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.

Abnormally Differentiated Subsets of Intestinal Macrophage Play a Key Role in Th1-Dominant Chronic Colitis through Excess Production of IL-12 and IL-23 in Response to Bacteria

(腸管マクロファージの分化異常が腸内細菌に対する過剰なIL-12, IL-23の産生を介し、Th1優位な慢性大腸炎を引き起こす)

鎌田 信彦

内容の要旨

マクロファージ (Mφ) は細菌等の外来抗原に対する自然免疫の主な担当細胞であり感染防御において重要な役割を果たしている。しかしながら、腸管局所では常に多数の腸内細菌が存在しているため、Mφはそれら腸内細菌に対して過剰な免疫反応を引き起こさないように制御されている。一方で、炎症性腸疾患 (IBD) では腸管Mφの腸内細菌に対する免疫制御機構が破綻し、腸内細菌に対し過剰な免疫反応が誘導されることにより病態が形成されると考えられる。

そこで我々はMφの腸内細菌認識に着目し、Th1型の腸炎を自然発症し、クローン病のモデルとして広く用いられているIL-10 knockout (KO) マウスを用い、Mφによる腸内細菌認識と腸炎誘導メカニズムについて検討を行った。

近年、Mφは分化誘導因子の違いにより相反する機能を持った2つのサブセットに分化することが報告されている。GM-CSFにより分化誘導されるGM-MφはTh1型免疫応答を誘導する炎症性サイトカインIL-12、IL-23を高産生する炎症性Mφ、一方で、M-CSFにより分化誘導されるM-Mφは抑制性サイトカインであるIL-10を産生し抗炎症的に働く抑制性Mφであると考えられている。我々の検討により、マウス腸管ではM-CSFが高発現しており、野生型マウスの腸管MφはM-CSF誘導型の抑制性Mφであることが明らかになった。一方で、IL-10KOマウスでは、本来抑制性に働いているM-Mφ、腸管Mφにおいて腸内細菌である*Escherichia coli*や*Enterococcus faecalis*加熱死菌抗原刺激により過剰なIL-12、IL-23の産生することが明らかになった。また、このIL-12、IL-23の過剰産生は分化段階にIL-10を加えることで抑制されることが示唆された。本結果より我々は、通常下では分化段階でM-CSF刺激により誘導される内因性のIL-10によりMφにおけるIL-12、IL-23誘導機構は負に制御されているが、IL-10欠損下ではその制御機構が破綻し、その結果、腸内細菌認識により過剰なIL-12、IL-23が産生され、Th1型の慢性腸炎を引き起こすことを明らかにした。

以上のように、腸管局所ではMφは貪食、殺菌能は有しているがIL-12、IL-23などのTh1誘導性サイトカインを産生せず、抑制性サイトカインであるIL-10を高産生する抑制性の性質に分化している。しかしながら、IL-10 KOマウスではIL-10欠損の結果、腸管Mφが分化異常をきたし、腸内細菌刺激に対してIL-12やIL-23の過剰産生を介してTh1型の獲得免疫反応をも誘導し、慢性の大腸炎を引き起こしていると考えられる。

論文審査の要旨

正常腸管では腸管マクロファージ (Mφ) は常在する腸内細菌に対して過剰な免疫反応を引き起こさないように制御されていると考えられている。しかしながら、これまで腸管Mφがいかにその制御能をもち、腸管慢性炎症時の働くのかは不明であった。本研究において、まず正常腸管ではM-CSFの発現が優位であり、抗炎症性サイトカインであるInterleukin (IL)-10高産生で炎症性サイトカインであるIL-12やIL-23を産生しないM-CSF誘導性の炎症抑制性Mφが優先的に分化誘導されていることを明らかにした。一方でクローン病のモデルマウスであるIL-10遺伝子欠損マウスでは本来炎症抑制性に働く腸管Mφが異常分化し、腸内細菌刺激に対し過剰なIL-12、IL-23の産生を引き起こすことでTh1型の慢性腸炎が発症することが示された。以上、本研究では腸管Mφの腸管局所ホメオスタシスへの寄与とその破綻が腸炎発症に重要であることが示唆された。

審査ではまず異常分化したMφからのIL-12誘導がLPSなどのToll-like receptor (TLR) リガンド刺激では起こらず、菌体刺激でのみ認められる機序について質問がなされ、IL-12の異常産生は貪食反応を阻害することで抑制されるため、細胞内細菌認識機構が関与しているのではないかと回答された。その点においてはさらに単一の菌体成分ではなく、複数のTLRなどを介した経路も考えられるため、今後詳細な検討を行うべきであるという指摘がなされた。次に、腸管局所においてGM-CSF、M-CSFの発現がどのように制御されているのかという質問がなされ、M-CSFは繊維芽細胞やMφ自身から恒常的に産生されている一方、GM-CSFは炎症時に誘導されると回答された。すなわち、炎症性腸疾患においてはM-CSF誘導性Mφに何らかの異常があることで腸内細菌に対する過剰な免疫応答を起こし、結果、腸管局所で炎症性にGM-CSFの発現が亢進し、慢性期ではGM型の炎症性Mφも腸管炎症の持続に寄与しているのではないかと回答された。さらに、数例のクローン病患者においてM-CSFのシグナル経路に異常が認められるという予備実験の結果も報告された。また、IL-10を用いた炎症性腸疾患の新規治療としての可能性について議論がなされ、早期にIL-10を投与することで抑制性腸管Mφへの分化異常を是正し、腸炎の発症、進展を抑制できるのではないかと回答された。しかしながら、その点に関しては炎症局所への投与の難しさから課題もあるとの指摘がなされ、drug deliveryを含めたさらなる課題が残っていると考えられた。

以上、本研究は今後さらに検討すべき課題を残しているが、腸管Mφの腸内細菌に対する免疫制御機構および炎症性腸疾患におけるその破綻機序を明らかにした点で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 日比 紀文

微生物学・免疫学 小安 重夫 外科学 北島 政樹

微生物学・免疫学 石川 博通

学力確認担当者: 池田 康夫

審査委員長: 小安 重夫

試問日: 平成19年 3月13日