

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	正 木 克 宜
論文審査担当者	主 査	内科学 別 役 智 子		
	内科学	竹 内 勤	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦
	微生物学・免疫学	本 田 賢 也		
学力確認担当者：			審査委員長：竹内 勤	
			試問日：平成27年 1月 7日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Dual Role of Interleukin-23 in Epicutaneously-Sensitized Asthma in Mice (経皮感作喘息モデルマウスにおけるinterleukin-23の二面的役割)				
<p>IL-23はTh17細胞の分化・誘導のみならずTh2系サイトカインの産生制御にも寄与するサイトカインであり、気管支喘息の発症・増悪化に関与する可能性が示唆される。特に抗原を経皮感作させた喘息モデルマウスではIL-23/Th17系が亢進することが知られている。本研究では、経皮感作喘息モデルマウスにおけるIL-23の役割を抗IL-23中和抗体の投与を行うことで検証し、抗原経皮感作相におけるIL-23の阻害が気管支肺胞洗浄液や組織中の好酸球数を減少させる一方で、抗原吸入曝露相におけるIL-23の阻害は気道過敏性の亢進を促してしまうという結果を得た。</p> <p>審査ではまず、実験に使用された抗IL-23中和抗体（CTNO 6163）の性質が問われた。製造元への問い合わせの結果では、半減期などの詳細は不明であったが、文献的にはマウスIL-23を阻害すること、さらにIL-23欠損マウスを用いた自験データと比較しても少なくとも部分的には効果が得られていると回答された。さらに経皮感作が実際に起こっているのかとの問いには、一部に接触性皮膚炎様の変化や搔破行動が見られることからバリア障害と経皮感作が誘導されていると考えられる。テープストリッピングよりもむしろバリカンによる剃毛がバリア障害の原因となっている可能性が高いと回答された。ついでIL-23の感作期の阻害が好酸球性気道炎症を改善した機序にIL-17が関与しているかとの質問がなされたが、抗IL-17中和抗体を行った追加実験では好酸球性気道炎症の改善効果が得られなかったことからIL-17以外のTh17由来の因子が関与しているに可能性があると回答された。また気道好酸球数と気道過敏性の結果が乖離していることの原因を問われたが、気道過敏性は気道炎症のみならず気道粘液産生や気道平滑筋収縮なども関係する指標であることからしばしば先行研究でも乖離が見られる結果が示されていると回答された。さらに気道粘液産生に各群で相違が見られなかったことや、IL-17の曝露期投与が気道炎症を抑制するという先行研究の結果を踏まえて、Th17の影響は二面性があるが詳細なメカニズムは不明であると述べられた。最後にIL-23の阻害による効果がIL-13の抑制効果を介した好酸球性炎症の減弱による可能性について指摘を受け、また抗IL-13抗体の臨床応用が間近になっている中での抗IL-23抗体投与の意義についての質問をうけた。確かに前述の抗IL-17中和抗体の追加実験の結果からも本研究のIL-23の阻害による効果がIL-17ではなくIL-13を介したものである可能性はあるものの、将来的にIL-13の阻害だけでは管理不十分となる喘息患者群が同定されたときに、IL-23を阻害することの有用性が議論される可能性があると回答された。</p> <p>以上のように本研究はさらに検討すべき課題を残しているものの、抗原経皮感作を原因とする気管支喘息の発症や増悪化の予防に経皮感作期のIL-23の阻害が有用である可能性を示した点で、有意義な研究であると評価された。</p>				