

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	正 木 克 宜
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>気管支喘息は慢性気道炎症を原因病態とする疾患であり、気道への好酸球を主体とする炎症細胞浸潤と気道過敏性の亢進で特徴づけられる。また近年、気管支喘息の病態形成の原因としてTh2細胞から産生されるインターロイキン (IL) -4やIL-5, IL-13だけでなく、IL-23により誘導されるTh17細胞からのサイトカイン (IL-17A, IL-17Fなど) の関与が示唆されている (IL-23/Th17系)。一方で疫学的には気管支喘息の発症と増悪の要因として、アトピー性皮膚炎などの皮膚バリア障害を原因とする抗原経皮感作が注目されている。抗原経皮感作喘息モデルマウスでは古典的な卵白アルブミン (OVA) 経腹腔感作喘息モデルマウスと比較して脾および肺におけるIL-23/Th17系が亢進することが知られており、抗原経皮感作喘息モデルマウスにおけるIL-23の役割を解明することが喘息の管理や発症予防にとって有用と考えられる。</p> <p>そこで、経皮感作によって形成される気管支喘息にIL-23が果たしている役割を、抗IL-23中和抗体の効果を利用して調べることを目的に実験を行った。</p> <p>既存の報告 (Spergel JM, J Clin Invest, 1998) を参考に経皮感作喘息モデルマウスを作成した。すなわち、剃毛した野生型のC57BL/6マウスの背部に0.4% OVA を染み込ませた濾紙をフィンチャンバーを用いて繰り返し貼付して経皮感作を行った後、2%OVAをネブライザで4日連続吸入曝露させた。続いて経皮感作喘息モデルの経皮感作期あるいは吸入曝露期に抗IL-23中和抗体もしくはコントロール抗体を腹腔内投与し、吸入曝露後1日目および8日目に犠牲死させてFlexiVentを用いて測定した気道過敏性の他、血清抗体価と気管支肺胞洗浄液 (BALF) 細胞数を各群で比較した。また、脾細胞を単離してOVAによる再刺激を72時間行った後、上清のサイトカイン濃度をELISAで評価した。</p> <p>まず、この経皮感作モデルマウスにおける経時的な皮膚局所でのサイトカイン産生をRT-PCR法で評価した結果、抗原を経皮的に投与した皮膚局所において<i>Il23a</i> (IL-23p19) mRNAの発現が経時的に亢進することが確認された。</p> <p>抗IL-23中和抗体投与実験の結果では、感作期のみ抗IL-23中和抗体を投与した群はコントロール抗体を投与した群と比較して、脾細胞より産生されるIL-13およびIL-17A, IL-17Fが減少していた。さらに同様に、感作期のみ抗IL-23中和抗体を投与した群はコントロール抗体を投与した群と比較して、OVA特異的IgG₁抗体の産生が減少し、BALF中の好酸球数と肺組織中の好酸球の浸潤が有意に減少した。</p> <p>しかし一方で、抗IL-23中和抗体を曝露期のみ投与した群では、コントロール抗体を投与した群と比較して、気道過敏性が有意に亢進した。</p> <p>以上から、抗原経皮感作期のIL-23の中和・阻害は抗原特異的血清抗体産生や気道の好酸球性炎症などの気管支喘息の表現型を増悪させる一方で、抗原吸入曝露期のIL-23の中和・阻害は気道過敏性を亢進させることがわかった。</p> <p>これらから、気管支喘息の改善を目的としたIL-23の阻害は、抗原の経皮感作期のみ利点があり、抗原吸入曝露期のIL-23の阻害は有害であると考えられた。</p>				