

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	坂 口 了 太
論文審査担当者	主 査	麻酔学	森 崎 浩	
	内科学	別 役	智 子	微生物学・免疫学 小 安 重 夫
	微生物学・免疫学	本 田	賢 也	
学力確認担当者：				審査委員長：別役 智子 試問日：平成28年 2月 9日
<b>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</b>				
論文題名：Innate-like function of memory Th17 cells for enhancing endotoxin-induced acute lung inflammation through IL-22 (メモリーTh17細胞の自然免疫様機能がIL-22を介して、エンドトキシン誘導性肺傷害を増幅する)				
<p>急性呼吸促迫症候群における急性肺傷害 (Acute lung injury: ALI) において炎症性サイトカインが重要な役割を果たしていることはよく知られているが、ヘルパーT (Th) 細胞由来のサイトカインの意義は十分解明されていない。本研究では、エンドトキシンの片肺気管内投与によるALIモデルを用いて、T細胞由来サイトカインの役割および産生細胞を検討した。各種遺伝子改変マウスの解析の結果、肺胞マクロファージから産生されるインターロイキン (interleukin; IL) -23と、それによって活性化されるメモリーTh17細胞由来のIL-22がALIの増悪化に寄与することを明らかにした。</p> <p>審査では、まずマウスを抗生剤処理することによってIL-23産生が著減した原因を肺の常在菌に依存しているとする根拠と腸内細菌の関与について問われた。これについて肺の常在菌の培養を試みたが成功しなかったこと、肺特異的に抗生剤を作用させることが難しいことから、IL-23の産生が肺常在菌に依存するのか、それとも腸内細菌が関与するのか実際には特定できていないと回答された。また肺の常在菌をターゲットとした研究が乏しいため、腸内細菌除去でよく使われる抗生剤を選択したが、肺における抗生剤の有効濃度などは調べておらず、肺常在菌への影響は今後の課題としたいと回答された。これに関して抗生剤の一部がマクロファージに直接作用してサイトカイン産生を抑制している可能性もあることが指摘された。次に、ALIにおけるIL-22欠損の影響はIL-23欠損に比べると限定的である理由を問われた。これはIL-23がIL-22やIL-17の上位に位置するために、IL-23と比較するとIL-22の役割は限定的なのであろうと回答された。これに関連して今回使用されたIL-17欠損マウスがIL-17A特異的欠損マウスであり、IL-17Fが相補している可能性を指摘された。またIL-22が病態モデルによって催炎症性に働く場合と防御的に働く場合に分かれる理由を問われた。今回IL-22が炎症促進に働く分子機序について十分な検討を行っていないが、過去の報告から考えると感染がない場合はIL-22が催炎症方向に働く可能性があるかと回答された。実際の臨床では両肺に傷害が生じるが、今回片側肺傷害モデルを用いた理由を問われた。両側肺傷害モデルが理想的であるので、どちらのモデルも試したが、両肺に液体を投与する場合、溺死する頻度が高く、より炎症に特化した応答をみるために片側肺傷害モデルを採用したと回答された。最後に肺メモリーTh17細胞の抗原特異性を問われたが、試験管内では肺メモリーTh17細胞はIL-23依存性にT細胞受容体刺激無しで、IL-22、IL-17を産生することを示したが、個体レベルではT細胞受容体トランスジェニックマウスなどを用いた解析を行うべきであったと回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、肺胞マクロファージからのIL-23産生、および肺メモリーTh17細胞からのIL-23依存的IL-22産生がALIの病態に深く関与する可能性を明らかにした点で有意義な研究であると評価された。</p>				