

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	坂 口 了 太
主 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)				
(内容の要旨) 本研究では、肺メモリーTh17細胞がIL-23依存性にIL-22を産生し、急性肺傷害 (Acute lung injury: ALI) を増幅させるという自然免疫様の働きをすることを明らかにした。 リポ多糖 (Lipopolysaccharides: LPS) 誘導性ALIは、マウスの急性呼吸促迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) のモデルとして知られているが、ALIにおけるT細胞由来のサイトカインの機能は十分に知られていない。 IL-22はIL-10の仲間で、感染に対し、防御的に働くことが知られている。その一方で、様々な炎症モデルで、催炎症性に働くことも知られている。IL-22の産生細胞や役割に関して、まだ十分に分かっていないところに着目した。 LPSの片肺への投与は、気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage: BAL) 液中のインターロイキン6 (Interleukin-6: IL-6) や腫瘍壊死因子 α (Tumor necrosis factor- α : TNF- α) といった自然免疫タイプの催炎症性サイトカインを上昇させた。続いて、IL-17、22やインターフェロン γ (Interferon- γ : IFN- γ) といったT細胞タイプのサイトカインの上昇を認めた。 IL-23のALIでの役割を調べる為に、IL-23遺伝子欠損マウスとIL-12/23p40中和抗体投与マウスを用いて、ALIを誘導した。その結果、BAL液中の好中球の浸潤と炎症性サイトカインの発現が減少した。この結果は、IL-23がALIにおいて、重要であることが示唆された。また、IL-23は、F4/80 ⁺ CD11c ⁺ 肺胞マクロファージから産生されており、ALI誘導前に抗生剤を投与することで、産生が抑制された。これは、IL-23産生肺胞マクロファージの発達には常在菌が必要であることを示唆した。 T細胞由来のサイトカインの中では、IL-17やIFN- γ ではなく、IL-22がLPS誘導性ALIにおいて、重要な役割を果たした。実際に、LPS気管内投与後のBAL液中のIL-22タンパク質濃度は、IL-17よりも高く、IL-22の主要な産生細胞は、メモリーTh17細胞であった。また、肺メモリーT細胞は、T細胞受容体刺激無しに、IL-1 β とIL-23存在下にIL-22をIL-17よりも多く産生した。 本研究により、ALIにおいて、IL-22とIL-23が重要であることが示された。これにより、IL-23経路がALIの治療のターゲットとなり得ることが示唆された。				