

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	砂 田 啓 英 也
論文審査担当者 主 査 内 科 学 福 永 興 彦 微生物学・免疫学 本 田 賢 也 内 科 学 金 子 祐 子 耳鼻咽喉科学 小 澤 宏 之 学力確認担当者： 審査委員長：本田 賢也 試問日：2024年12月12日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Multimomics analysis identified IL-4-induced IL1RL1 ^{high} eosinophils characterized by prominent cysteinyl leukotriene metabolism (マルチオミクス解析によるIL-4誘導性のシステイニルロイコトリエン産生能亢進を特徴とするIL1RL1高発現好酸球の同定)				
これまでヒト好酸球においてIL-4とIL-13はアレルギー疾患において気道構成細胞や免疫細胞を介した間接的な作用が知られていたが直接的な作用は不明であった。本研究は、IL-4とIL-13が好酸球に対して直接的にIL-33受容体 (IL1RL1) の発現上昇や炎症性脂質メディエーターのLeukotrieneD ₄ (LTD ₄) の産生亢進を誘導することを解明し、下流の転写因子STAT6が組織局所における炎症抑制の標的分子となりうることを示した。				
審査では、好酸球性喘息患者の喀痰細胞の遺伝子発現においてIL-4刺激が優位な患者とIL-5刺激が優位な患者が存在することから、両者の区別に有用なバイオマーカーの候補について問われた。IL-4で発現が上昇しIL-5で発現が上昇しない蛋白として、機能的意義についても証明したIL1RL1が候補であると回答した。鼻茸好酸球の生体内での活性化部位についても問われた。先行研究では好酸球性副鼻腔炎患者における鼻茸好酸球と末梢血好酸球の遺伝子発現の比較が未実施であり、研究としての解釈には限界はある。しかしながら、気管支喘息患者の末梢血好酸球と喀痰好酸球のIL1RL1の発現パターンから、末梢血でIL-5によるプライミングを受けた好酸球が組織局所でIL-4による活性化を受けていることが想定されると回答した。IL-5によるGGT5の発現をSTAT6阻害薬が抑制する機序について問われた。リン酸化STAT6をウェスタンブロッティング法などで評価することが今後の検討課題であると回答した。鼻茸における好酸球を誘導する免疫学的機序、具体的にはIL-4の産生細胞とLTD ₄ の標的細胞について問われた。IL-4の産生細胞は獲得免疫応答ではTh2細胞、自然免疫応答ではGroup 2 innate lymphoid cell (ILC2) が想定されると回答した。後日既報において、ILC2は局在部位に応じた多様なサブセットが存在しており、鼻腔組織での恒常的な存在とその機能性については未知の点が存在することを確認した。LTD ₄ の標的細胞については、下気道では平滑筋細胞が受容体のCysLT1 (遺伝子はCYSLTR1) の発現細胞であり、LTD ₄ の作用により気道収縮をきたすが、鼻茸における同受容体の発現細胞は不明であると回答した。後日既報や上皮の遺伝子データベースを確認し、CYSLTR1発現細胞としてマスト細胞、好酸球、好塩基球、線維芽細胞、線毛上皮細胞、血管内皮細胞が報告されており、炎症応答の増強、上皮バリア機能の破綻、線毛運動の抑制、粘液産生の促進を誘導していることを認識した。さらには、鼻茸の炎症病態として、IL-4とIL-13によるマクロファージの表現型の変化、凝固線溶系のバランス異常によるフィブリン網の形成、LTD ₄ やProstaglandin D ₂ (PGD ₂) を介したILC2の活性化が関与しうるということが議論となった。				
以上、本研究はIL-4とIL-13により活性化した好酸球の組織局所での他の免疫細胞との相互作用など、検討を要する課題は残すものの、IL-4とIL-13が好酸球に直接作用する事実を明らかにし、様々なアレルギー疾患における新規治療標的としてのSTAT6阻害薬の治療応用の可能性を示した点で、有意義な研究であると評価された。				