

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	砂 田 啓 英 也
主 論 文 題 名				
Multiomics 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)				
(内 容 の 要 旨)				
好酸球性喘息 (eosinophilic asthma : EA) や慢性副鼻腔炎 (chronic rhinosinusitis : CRS) に代表される気道のアレルギー疾患では、好酸球が炎症細胞として中心的な役割を担っている。インターロイキン (interleukin : IL) -4、5、13は2型サイトカインと呼称され、炎症の局所において、IL-5が好酸球を活性化することはよく知られている。しかしながら、IL-4と受容体のサブユニットを共役するIL-13の好酸球への作用は、気道上皮細胞や平滑筋細胞など気道構成細胞を介した間接的な作用は知られているが、直接的な作用については不明な点が多い。そこで、本研究ではヒト好酸球に対するIL-4およびIL-13の炎症制御機構および病態形成の関与を明らかにすることを目的とした。 ヒト末梢血から好酸球を単離し、各サイトカインで刺激後に細胞および刺激上清を回収し、多層オミクス解析の検体とした。得られたデータを統合・分析し、抽出された特定の因子については、リアルタイム定量PCR法、フローサイトメトリー法で解析した。トランスクリプトミクス解析とプロテオミクス解析により、IL-4によってIL-33の受容体であるIL1RL1の発現とトランスグルタミナーゼ2 (TGM2) の発現を特異的に上昇させた。IL-4とIL-5の両方が、炎症性脂質メディエーターであるロイコトリエンC₄ (LTC₄) をLTD₄に変換する脂肪酸代謝酵素であるγ-グルタミルトランスフェラーゼ5 (GGT5) の発現を上昇させた。さらにIL-13で刺激した好酸球のトランスクリプトミクス解析から、IL-13刺激がIL-4刺激と同様にGGT5、TGM2、IL1RL1などの遺伝子発現変化を伴う類似した遺伝子発現プロファイルを誘導することが明らかになった。リピドミクス解析から、IL-5とIL-4は相加的にLTD₄の産生量が増加させることを確認した。これらの分子の発現機構は、IL-4とIL-13双方の下流に位置する転写因子であるSignal Transducer and Activator of Transcription 6 (STAT6)とIL-4受容体α鎖によって制御されていることを見出した。最後にEAとCRSの気道中の細胞の解析により、IL-4とIL-13の炎症局所での病態形成への関与を示した。 本研究では、IL-4は好酸球に対して、STAT6を介して、顕著なシステイニルロイコトリエン代謝の亢進とIL1RL1の高発現を特徴とした、アレルギー性の細胞の表現型を誘導することを明らかとした。これらの知見が基盤となり、既存の治療に抵抗性のEAとCRSに代表されるアレルギー性疾患のバイオマーカーの特定とその評価に対応した最適な治療戦略の創出に繋がる可能性がある。				