

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	小川里佳
論文審査担当者 主査 内科学 別役 智子				
微生物学・免疫学 本田賢也		皮膚科学 天谷雅行		
内科学 金井隆典				
学力確認担当者：河上 裕			審査委員長：本田 賢也	
試問日：平成27年10月27日				
(論文審査の要旨)				
<p>論文題名：Distinct effects of endogenous interleukin-23 on eosinophilic airway inflammation in response to different antigens            (異なる抗原による好酸球性気道炎症における内因性インターロイキン-23の効果の相違について)</p>				
<p>気管支喘息の病態にはT helper cell type (Th)2細胞およびTh17細胞とそれらのサイトカインの関与が示唆されている。本研究はTh17細胞の分化・増殖に必要なサイトカインであるinterleukin (IL)-23のアレルギー性気道炎症における役割を、IL-23欠損マウスに異なる二つの抗原、卵白アルブミン (ovalbumin:OVA) とダニ (house dust mite:HDM) 抗原を用いたアレルギー性気道炎症モデルマウスを比較することで検証したものである。IL-23欠損マウスは、OVA誘発気道炎症モデルでは気道好酸球やTh2サイトカイン産生が減少し、HDM誘発気道炎症モデルでは反対に気道好酸球が増加するという結果が得られた。</p> <p>審査ではまず、異なる実験モデルを比較する研究デザインについて問われた。OVA誘発気道炎症モデルでは水酸化アルミニウムゲル (Alum) をアジュバントとして用い、HDM誘発気道炎症モデルではAlumの付加をしていなかった。HDMでは単独でも強いTh2型免疫応答を来し局所にアレルギー性気道炎症が惹起される先行報告があることより、研究結果への影響は少ないと思われるが、厳密な比較検討をするためにはAlumの有無による比較も必要であったと回答された。次に、抗原の違いではなく、モデルの違いを観察しているのではないかと問われた。本研究では曝露方法もOVA誘発気道炎症モデルでは吸入、HDM誘発気道炎症モデルでは点鼻であり、相違があった。吸入による曝露では抗原が直接、肺や末梢気道へ到達するが、点鼻投与では肺への影響の他に鼻粘膜のリンパ組織などの刺激の影響も考えられる。このため抗原侵襲部位が異なる可能性があり、本研究は感作、曝露ともに異なるモデルで検証しており、今後さらにそれらの相違による影響について検討の必要があると回答された。さらに、これらの抗原の本質的な違いとは何かと質問された。OVAは抗原蛋白でありプロテアーゼ活性などを有していない。OVAはmajor histocompatibility complex class IIを介して抗原提示され、OVA特異的T細胞受容体活性により認識し、免疫応答を発現する。HDMはT細胞受容体活性の他に、プロテアーゼにより自然免疫が活性化されること、そして近年Toll-like receptor 4依存性の自然免疫活性化機構も明らかになっていると回答された。最後に、OVAモデル、HDMモデルの妥当性について問われた。どちらの気道炎症モデルでもTh2優位の気道炎症、気道過敏性亢進、抗原特異的抗体産生、組織への好酸球浸潤、粘液細胞の増生が認められ、アレルギー性気道炎症のモデルとしては妥当性があると回答された。</p> <p>以上、今後さらに検討すべき課題が残されているものの、本研究はTh17関連サイトカインであるIL-23とIL-17が二つの同系統のアレルギー性気道炎症モデルにおいて正反対の結果を示した数少ない研究の一つであり、今後の研究を進展させる上で有用な情報となるため、有意義な研究であると評価された。</p>				