

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	小 川 里 佳
主 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)				
(内容の要旨) 気管支喘息の病態にはT helper cell type 2 (Th2)細胞とその産生サイトカインが重要であるが、近年発見された T helper cell type 17 (Th17)細胞とその関連サイトカインもアレルギー性気道炎症への関与が示唆されている。Th17型免疫応答は好酸球性気道炎症を増悪させるという報告やTh17細胞の生存や増殖に関わるinterleukin (IL)-23がTh2分化を促進させるという報告もされている。一方、Th17型免疫応答がアレルギー性気道炎症を改善させるという報告もあり、その病態への関わりは未だ明らかではない。 そこで本研究は、アレルギー性気道炎症におけるIL-23の関与について、異なる抗原を用いたアレルギー性気道炎症モデルを作製し比較することで検討した。野生型 (wild type:WT) マウスあるいはIL-23p19欠損型 (<i>IL-23p19^{-/-}</i>) マウスに、卵白アルブミン (ovalbumin:OVA) あるいはダニ (house dust mite:HDM) の抗原を用いてモデルを作製した。OVAモデル、HDMモデルとも好酸球性気道炎症、Th2反応がみられたが、OVAモデルでは、WTマウスに比べ <i>IL-23p19^{-/-}</i> マウスではいずれも有意に減少していた。逆にHDMモデルでは <i>IL-23p19^{-/-}</i> マウスで増加していた。この抗原の相違によるIL-23の反対の作用の検討のため、次に抗原による感作および曝露時のIL-23の発現について比較した。WTマウスにOVAあるいはHDMを腹腔感作した後の腹腔内のIL-23の発現は、OVAでは認められたがHDMでは確認できなかった。また、WTマウスにOVAあるいはHDMを曝露した後の肺組織中のIL-23p19mRNAの発現は、OVAでは増加がなかったがHDMでは増加していた。さらに、腹腔感作後の血清抗原特異的immunoglobulin(Ig)G ₁ 産生はOVA、HDM投与のいずれでも認められたが、OVA投与ではWTマウスに比べ <i>IL-23p19^{-/-}</i> マウスでは減少しており、HDM投与ではWTマウスと <i>IL-23p19^{-/-}</i> マウスで差がなかった。以上より、感作時に内因性のIL-23が産生されることで好酸球性気道炎症とTh2反応が促進されることが示唆された。また、HDMを曝露することで肺組織のIL-17AmRNAの発現も認められた。このことから抗原曝露により気道で産生されたIL-23とIL-17Aは好酸球性気道炎症とTh2反応を抑制していることが示唆された。 以上より、Th17細胞の分化または増殖に関連するIL-23は好酸球性気道炎症やTh2反応において重要であり、この作用を臓器特異的にアプローチすることは新しい気管支喘息の治療となり得ると考えられた。				