

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1213 号	氏名	河野 秀郎
審査担当者	主 査	三浦 亮志	(印)
	副主査	山田 亮	(印)
	副主査	星野 昭	(印)
主論文題目：IL-10-producing lung interstitial macrophages prevent neutrophilic asthma (IL-10 産生性肺間質マクロファージによる好中球性喘息の抑制機構)			

審査結果の要旨 (意見)

喘息は I 型アレルギー機序により惹起されるにも関わらず、好中球浸潤を伴う組織のリモデリングにより複雑な病態を誘導し治療を難しくしているが、その病態は未だ明らかでない。本研究は、ダニ誘導の喘息マウスモデルを用いて、間質マクロファージが免疫抑制サイトカインであるインターロイキン 10 を産生して、慢性喘息を抑制している事を証明している。非常に興味深い事に、このインターロイキン 10 産生は、アレルゲンよりむしろ自己蛋白を toll like 受容体 4 が認識して誘導している可能性も見出している。これらの結果は、喘息慢性化の病態解明及び治療法開発に光明をもたらすのみならず、これまでアレルゲン依存と考えられていた病態に自己炎症疾患様の機序も関与している可能性を示唆しており、新たな概念をもたらす事は疑いの余地もない。よって、本研究は学位論文として、内容・質共に非常に価値の高いものであると判断される。

論文要旨

これまで喘息は、過剰な Th2 応答により引き起こされると考えられていたが、近年、Th1 および Th17 応答により活性化した好中球も喘息の病態に関与することが明らかとなっている。

近年、多様な組織において抗炎症性サイトカインである IL-10 を産生するマクロファージが報告されている。マクロファージ由来の IL-10 は、エフェクター T 細胞の分化に関与する炎症性サイトカインの産生を抑制すること、また、Foxp3+制御性 T 細胞の分化・維持に関与することにより各組織における炎症抑制に機能することが明らかとなっている。そこで今回の我々の研究では IL-10 の発現を蛍光タンパク質でモニターできる IL-10-venus マウスを用いて IL-10 を産生する肺の自然免疫細胞集団を同定した。さらにその中の IL-10 産生性肺間質マクロファージが自然免疫系の受容体である Toll like receptor 4 および MyD88 のシグナル経路を介して産生される IL-10 によりハウスダスト抗原誘導性の喘息による肺の炎症を Th17 関連遺伝子と IL-13 の発現を抑制することにより病態の制御に深く関わっていることを明らかにした。