

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(佐藤 真季子) 印

(学位論文のタイトル)

Resolvin E3 attenuates allergic airway inflammation via the interleukin-23-interleukin-17A pathway.

(Resolvin E3はIL-23/IL-17A系の制御によりアレルギー性気道炎症を抑制する)

(「論文目録(様式3)」の主論文の部分を記載する。英文の場合は和訳をつける。)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

【背景】気管支喘息は気道への好酸球浸潤、気道過敏性を特徴とする慢性気道炎症性疾患であり、慢性炎症の制御が重要である。喘息治療は吸入ステロイド薬の開発により大きな発展をとげたが、いまだ約5-10%を占めるステロイド抵抗性患者を含む難治性喘息患者が存在し、炎症を制御する新規治療薬の開発が望まれている。青魚が健康に良いことは古くから知られ、魚油などに含まれるオメガ3脂肪酸の抗炎症、抗血栓、免疫調整機能が多くの疫学的研究が報告されてきた。オメガ3系脂肪酸は、かつては主にアラキドン酸代謝系と拮抗することで炎症を抑制すると考えられてきたが、近年発見されたオメガ3脂肪酸から生成する新規抗炎症性脂質メディエーター、レゾルビンE (Resolvin E; RvE) シリーズが積極的に炎症収束に働く可能性が示唆され、注目を集めている。当研究室からはRvEシリーズの一員であるRvE1の気管支喘息への効果について過去に報告した。最近発見されたRvE3の分子メカニズムについては殆ど報告がなく、喘息を始めとするアレルギー性疾患に対する効果や作用機序については未だ不明である。本研究ではマウス気管支喘息(好酸球性気道炎症)モデルにおけるRvE3の炎症抑制効果及び作用機序を検討した。さらに、これまで報告のなかったRvE3のレセプターを明らかにし、気管支喘息新たな治療選択肢としての可能性を探索することを目的とした。

【方法】(1) HDM誘導気管支喘息モデルマウスにおけるRvE3の作用の評価(*in vivo* 実験): ヒトとマウスの共通アレルゲンであるダニ由来のハウスダストマイト (HDM; House dust mite) 懸濁液50ulをDay0-2, 14-17に反復点鼻し、最終点鼻後day17, 18にレゾルビンE3 2 μ gを腹腔内投与し、day19にメサコリン吸入に対する気道抵抗測定、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数及び細胞分画および炎症性サイトカインの測定、HE染色、PAS染色を用いた肺組織の評価、肺組織中のmRNA測定を行った。(2) 樹状細胞におけるRvE3の作用の評価(*in vitro* 実験): マウスの大腿骨から採取した骨髓細胞を樹状細胞に分化誘導し、アレルゲンに相当するTh2サイトカイン刺激を加えた後、レゾルビン100nMを添加した。細胞上清中のサイトカイン(interleukin; IL-23)を測定した。(3) レセプターの同定: HEK細胞において β アレスチンアッセイを行い、RvE1, RvE2のレセプターとして同定されているBLT1レセプターに対する作用を評価し、RvE3のレセプター同定を行なった。

【結果】 (1) *in vivo*実験において、RvE3投与により、メサコリン吸入に対する気道抵抗性の改善、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数及び好酸球数の減少、また肺胞洗浄液中、および肺組織中の炎症性サイトカイン(IL-17A, IL-23, IL-4, IL-5, IL-13)の抑制を認め、いずれも統計学的に有意であった。また、HE染色において気道周囲の炎症細胞浸潤の抑制、PAS染色において杯細胞からの粘液産生の抑制を認めた。(2) 樹状細胞における*in vitro*実験において、RvE3投与により、細胞上清中のIL-23濃度の有意な抑制を認めた。また、RvE1, RvE2, RvE3の効果を比較したところ、RvE3が最も抑制効果が高かった。(3) レセプターアッセイにおいて、RvE3はBLT1レセプターに対し、antagonistとして作用することが示唆された。

【考察】 本研究では、マウス喘息モデルにおいて、RvE3が気道過敏性および気道炎症を抑制することが示された。喘息の病態生理においては、IL-5やIL-13などのTh2サイトカインが重要な役割を担うが、近年、IL-23/IL-17A系が注目されており、樹状細胞などから放出されるIL-23がヘルパーT細胞をTh17細胞に分化させ、Th17細胞から放出されるIL-17が喘息を重症化させる事が報告されている。今回、マウスモデルにおいて、Th2サイトカインに加え、IL-23, IL-17が抑制されており、また主要なIL-23の産生細胞である樹状細胞での実験においても、RvE3はIL-23の放出を抑制した。これらの結果より、RvE3の効果の一つの機序として、樹状細胞からのIL-23放出を抑制することで、下流のIL-17Aを抑制し気道炎症を抑える事が示唆された。また、RvE3が樹状細胞にも発現するBLT1レセプターに対し、antagonistとして作用することが示された。

【結論】 RvE3は樹状細胞を介したIL-23/IL-17Aの系を抑制し、好酸球性気道炎症を制御する。また、BLT1レセプターがRvE3のレセプターとして同定された。RvE3は新たな喘息の治療として期待でき、より詳細なメカニズムの解明に向け、更なる研究が必要と考える。