

Title	GM-CSF but Not IL-17 Is Critical for the Development of Severe Interstitial Lung Disease in SKG Mice.( Abstract_要旨 )
Author(s)	Shiomi, Aoi
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2015-01-23
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k18684">https://doi.org/10.14989/doctor.k18684</a>
Right	<a href="http://www.jimmunol.org/content/193/2/849.full">http://www.jimmunol.org/content/193/2/849.full</a> ; 許諾条件により本文は2015-07-16に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏名	塩見 葵
論文題目	GM-CSF but Not IL-17 Is Critical for the Development of Severe Interstitial Lung Disease in SKG Mice (SKG マウスの間質性肺炎の病態にはIL-17ではなくGM-CSFが重要な役割を果たす)		
(論文内容の要旨)			
<p>間質性肺炎は膠原病に高頻度に合併し、しばしばその予後規定因子となる。しかしながら、膠原病関連間質性肺炎(CTD-ILD)に適した慢性経過を呈する動物モデルはほとんど報告されておらず、病態解析および新規治療法開発の遅れの原因となっていた。関節炎モデルマウスであるSKGマウスは、間質性肺炎を合併することは知られていたが、その詳細な病態の経時的解析はなされていなかった。</p> <p>SKGマウスはT細胞受容体のシグナル伝達に関与するZAP-70が点突然変異したBALB/cマウスであるが、これまでの研究によりザイモサンなどのβグルカンの投与により活性化されたマクロファージがIL-6産生を介してTh17細胞の分化を誘導し、このTh17細胞が関節炎の病態形成に重要な役割を果たしていることが報告されてきた。一方近年、従来Th17病と報告されてきた実験的自己免疫性脳脊髄炎などの病態モデルにおいて、IL-17ではなくGM-CSFが病態形成に重要であることが示された。そこで、SKG間質性肺炎の病態およびCTD-ILDモデルとしての適性を評価すると共に、SKG間質性肺炎におけるIL-17A、GM-CSF、IL-6の寄与をこれらの中和抗体およびブロッキング抗体を用いて解析した。</p> <p>ザイモサンを投与したSKGマウスはTh17細胞、GM-CSF産生CD4T細胞、好中球の浸潤、および線維化で特徴づけられる、慢性進行性で致死的な間質性肺炎を呈することが分かった。発症早期には濾胞性細気管支炎を伴う非特異的間質性肺炎(NSIP)様の組織像を呈し、後期にはさらに著明な炎症細胞の浸潤が加わった組織像を呈した。これらの病理学的な特徴は、CTD-ILDと類似していた。SKGマウス由来マクロファージのIL-6、IL-1β産生能はBALB/cマウス由来マクロファージのIL-6、IL-1β産生能と有意差なく、また、両者のIL-6、IL-1β産生能はGM-CSFの濃度依存性に同等に増幅された。一方で、SKGマウスのnaïve T細胞はIL-17A産生細胞およびGM-CSF産生細胞への分化能が高いことが確認された。マウスへのザイモサン投与時は活性化されたマクロファージからのIL-6、IL-1βの産生が誘導されるが、このIL-6、IL-1βがTh17細胞、GM-CSF産生CD4T細胞の分化を誘導する。SKGマウスにおいてはCD4T細胞から過剰に産生されるGM-CSFによりマクロファージからのIL-6およびIL-1βの産生が増幅され、これがポジティブフィードバックにより更なるCD4T細胞のIL-17A、GM-CSF産生細胞への分化を引き起こし病態が進行すると考えられた。IL-17AおよびGM-CSFは好中球誘導に関与するサイトカインであり、IL-17AやGM-CSFの産生が過度に増幅された結果、著明な好中球浸潤が引き起こされたと考えられた。</p> <p>SKGマウスにザイモサン投与と同時にIL-17A、GM-CSF、IL-6受容体のブロッキング抗体の週1回の投与を開始すると、GM-CSFの中和は間質性肺炎の発症を完全に抑制した。一方、IL-17Aの中和は全く間質性肺炎の抑制効果がなかった。IL-6受容体のブロックは部分的に間質性肺炎の発症を抑制した。またGM-CSF中和抗体は、間質性肺炎の発症後に投与を開始しても間質性肺炎の治療効果を認めた。</p> <p>以上の結果はSKG間質性肺炎が膠原病関連間質性肺炎の新規モデルとなりえること、およびGM-CSFがIL-17AやIL-6よりも治療ターゲットとして期待できることを示唆し、今後の臨床応用に期待できると考えられた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

関節炎モデルマウスであるSKGマウスに合併する間質性肺炎の膠原病関連間質性肺炎(CTD-ILD)モデルとしての適性、およびSKG間質性肺炎の病態における種々のサイトカインの寄与を検討した。

ザイモサンを投与したSKGマウスはTh17細胞、GM-CSF産生CD4T細胞、好中球の浸潤、および線維化で特徴づけられる慢性進行性で致死的な間質性肺炎を呈し、病理学的な特徴もCTD-ILDと類似していた。SKGマウスおよびBALB/cマウスのマクロファージのIL-6、IL-1β産生能には有意差なく、両者はGM-CSFの濃度依存性に同等に増幅された。一方、SKGマウスのnaïve T細胞はIL-17A産生細胞およびGM-CSF産生細胞への分化能が高いことが確認された。この結果から、SKGマウスではCD4T細胞から過剰に産生されるGM-CSFによりマクロファージのIL-6およびIL-1β産生が増幅され、これが更なるCD4T細胞のIL-17A、GM-CSF産生細胞への分化を引き起こし、その結果著明な好中球浸潤が引き起こされ病態が進行すると考えられた。

SKGマウスにIL-17A、GM-CSF、IL-6受容体のブロッキング抗体を投与すると、GM-CSF中和は間質性肺炎の発症を完全に抑制した。IL-17A中和は全く抑制効果がなく、IL-6受容体ブロックは部分的に発症を抑制した。またGM-CSF中和抗体は、間質性肺炎発症後に投与を開始しても治療効果を認めた。

以上の研究はCTD-ILDモデルマウスにおけるGM-CSFの役割の解明に貢献し、CTD-ILDの病態解明の進歩に寄与するところが多い。

従って、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成26年12月3日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降