

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態制御医学講座 血液・腫瘍内科学分野	氏 名	西川 健一郎
審 査 委 員	主 査 野阪 哲哉 副 査 島岡 要 副 査 楠 正人		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Interleukin-17 Induces an Atypical M2-Like Macrophage Subpopulation That Regulates Intestinal Inflammation</p> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>IL-17 は免疫細胞と非免疫細胞の両方に作用する多面的な機能を有するサイトカインであり、炎症性疾患や自己免疫性疾患に深く関与している。加えて、炎症腸管では Th17 細胞だけでなくその他の様々な細胞からも IL-17 が産生されるため、IBD における IL-17 の役割についてはいまだ議論が別れている。この研究では、マクロファージ分画に焦点をあて IL-17 ノックアウトマウスを用いて IL-17 の大腸炎における役割について調べた。野生型のマウスと比較して、IL-17 ノックアウトマウスでは大腸粘膜においては、M2/組織修復関連マクロファージにより誘導される <i>IL-10</i>, <i>IL-1RA</i>, <i>arg1</i>, <i>COX2</i>, <i>IDO</i> 遺伝子などの mRNA の発現が低下しており、DSS 誘発性大腸炎に対する感受性の増強がみられた。野生型のマウスと比較して、腸炎時の IL-17 ノックアウトマウスの大腸粘膜固有層に存在する白血球分画中の単球由来である CD11b⁺Ly6C⁺MHC Class II⁺ マクロファージの頻度は低下していた。FACS で分離した野生型の CD11b⁺細胞分画には、高頻度の CD11b⁺Ly6C⁺MHC Class II⁺マクロファージが含まれ、M2/組織修復関連マクロファージだけでなく、相反する M1/炎症性マクロファージに関わる遺伝子の発現上昇がみられた。野生型マウスへのクロドロネートリポソームの経直腸的投与は、大腸局所における CD11b⁺Ly6C⁺MHC Class II⁺ マクロファージ分画の頻度の低下を介して、腸炎を増悪させた。これらの結果から、IL-17 は M2 様のマクロファージ分画を誘導することで大腸炎に対し保護的に機能することが示唆された。</p> <p>本研究により、腸炎時に IL-17 の存在下に分化する CD11b⁺Ly6C⁺MHC Class II⁺マクロファージが M2 様フェノタイプを示し、炎症制御機能を有することが明らかとなった。また、これらの IL-17/M2 様マクロファージ枢軸が将来的に IBD の治療標的になり得る可能性が示唆された。これらの点から、本研究は学術上極めて有用であり、学位論文として価値あるものとして認めた。</p> <p>PLoS ONE 9(9): e108494.</p> <p>Published: September 25, 2014 DOI: 10.1371/journal.pone.0108494</p> <p>Kenichiro Nishikawa, Naohiro Seo, Mie Torii, Nei Ma, Daisuke Muraoka, Isao Tawara, Masahiro Masuya, Kyosuke Tanaka, Yoshiyuki Takei, Hiroshi Shiku, Naoyuki Katayama, Takuma Kato</p>			