

論文内容の要旨

氏名 山片重良

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 医第950号

学位授与の日付 平成20年3月22日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 Ovalbumin感作気管支喘息マウスモデルでの気道炎症と気道リモデリング形成におけるInterleukin-18投与の影響

論文審査委員 (主査) 教授 東田有智

(副主査) 教授 古賀義久

(副主査) 教授 佐藤隆夫

【目的】

気管支喘息において、気道リモデリングは不可逆性の気流制限や気道過敏性の亢進を増強させ、気管支喘息の難治化に関与すると考えられている。Interleukin-18は単球、マクロファージ、気道上皮細胞などから産生され、気管支喘息患者で気道炎症の増悪を示すなどの作用が報告されている。しかしながらInterleukin-18の気道リモデリングへの影響については十分に解明されていないのが現状で、今回これらを明らかにするためInterleukin-18の気道リモデリングへの影響について喘息マウスモデルを用い検討した。

【方法】

野生型C57BL/6マウスにovalbumin(50 μ g)と水酸化アルミニウム(100 μ g)を腹腔内感作後、1%ovalbuminを2回/週、合計8回吸入曝露し、気管支喘息マウスモデルを作製した。その際、1群にはInterleukin-18(μ g/回)をovalbumin感作時および曝露時に投与した。

【結果】

Interleukin-18投与群はovalbumin曝露により、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、好酸球数が増加し、塩化アセチル- β -methacholine(MCh)による気道過敏性もovalbumin投与群に比して亢進していた。加えてInterleukin-18投与群はovalbumin曝露により、細気管支周囲の細胞浸潤や杯細胞の過形成、基底膜下組織の線維化などの気道リモデリング形成が促進された。また、気管支肺胞洗浄液中のInterleukin-13、Transforming growth factor- β 1はInterleukin-18投与群で増加していた。

【考察】

Interleukin-18投与群はovalbumin投与群に比して気道リモデリング形成が促進され、気管支肺胞洗浄液中のInterleukin-13、Transforming growth factor- β 1が増加していたことから、ovalbumin感作喘息マウスモデルではInterleukin-18がInterleukin-13、Transforming growth factor- β 1を介して気道リモデリングに関与する可能性が考えられた。

【結論】

Interleukin-18はovalbumin感作気管支喘息マウスモデルにおいて、気道炎症と気道リモデリング形成を増強するように関与すると考えられる。難治性喘息の一要因である気道リモデリング形成にInterleukin-18が深く関与していると考えられた。

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類及び名称
	平成19年 月 日 公表予定	出版物名
	公表内容	近畿大学医学会雑誌 第32巻 第4号
	全文	平成19年 月 日 発行予定

論文審査結果の要旨

気管支喘息は気道の慢性炎症が基本病態であり、ガイドラインにおいても吸入ステロイド(ICS)が喘息治療における長期管理の第一選択薬となっている。このICSにより喘息死は激減し、喘息患者の長期管理が容易になってきた。しかしICS使用にもかかわらず症状のコントロールが不十分な患者、いわゆる難治性喘息患者が存在することも事実である。この難治性喘息の一要因として気道リモデリングが注目されている。気道リモデリングは不可逆性の気流制限や気道過敏性の亢進を増強させ、気管支喘息の難治化に関与すると考えられている。また、難治性喘息の成立に好酸球および好中球を主体とした気道炎症の増悪も一因と考えられており、その気道炎症に Interleukin-18 が深く関与していることが最近の研究で明らかになってきた。Interleukin-18 は単球、マクロファージ、気道上皮細胞などから産生され、気管支喘息患者で気道炎症の増悪を示すなどの作用が報告されている。しかしながら、Interleukin-18 の気道リモデリングへの影響については十分に解明されていないのが現状である。本研究はマウスの ovalbumin 感作による喘息モデルを作製し、抗原曝露による気道リモデリング形成に対する Interleukin-18 の影響について検討した。

方法:

野生型 C57BL/6 マウスに ovalbumin (50 μ g) と水酸化アルミニウム (100 μ g) を腹腔内感作後、1% ovalbumin を 2 回/週、合計 8 回吸入曝露し、気管支喘息マウスモデルを作製した (ovalbumin 群)。その際、1 群には Interleukin-18 (1 μ g/回) を ovalbumin 感作時および、曝露時に投与した (Interleukin-18 投与群)。最終抗原曝露後、24 時間で気道過敏性検査、気管支肺胞洗浄、肺組織の摘出をおこなった。気道過敏性は塩化アセチル β -メサコリン (MCh) を吸入負荷しホールボディプレステチモグラフィを用いて EF₅₀ を用いて評価した。また、気管支肺胞洗浄液中の Interleukin-4、Interleukin-5、Interleukin-13、Transforming growth factor- β 1 を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法にて計測した。得られた肺組織における細気管支への細胞浸潤の評価は hematoxylin and eosin (HE) 染色にて、また杯細胞数は periodic acid-Schiff (PAS) 染色、基底膜下の線維化は elastica-Masson's trichrome 染色で評価した。

結果:

Ovalbumin 感作、曝露により気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、好酸球数などが増加し、気道過敏性の亢進も認められた。また細気管支周囲の細胞浸潤や杯細胞の過形成、基底膜下組織の線維化などの気道リモ

デリング形成が認められ、加えて気管支肺胞洗浄液中の Interleukin-4、Interleukin-5、Interleukin-13、Transforming growth factor- β 1 の増加などにより、気管支喘息モデルの成立が認められた。Interleukin-18 投与群は ovalbumin 曝露により、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、好酸球数が増加し、気道過敏性も ovalbumin 投与群に比して亢進していた。加えて Interleukin-18 投与群は ovalbumin 曝露により、細気管支周囲の細胞浸潤や杯細胞の過形成、基底膜下組織の線維化などの気道リモデリング形成が促進された。また、気管支肺胞洗浄液中の Interleukin-13、Transforming growth factor- β 1 は Interleukin-18 投与群で増加していた。

考察：

Interleukin-18 投与群は ovalbumin 群に比して気道リモデリング形成が促進され、気管支肺胞洗浄液中の Interleukin-13、Transforming growth factor- β 1 が増加していたことから、ovalbumin 感作喘息マウスモデルでは Interleukin-18 が Interleukin-13、Transforming growth factor- β 1 を介して気道リモデリングに関与する可能性が考えられた。これらの知見より、今後難治性喘息の病態および発症のメカニズム解明の糸口になることが期待され、学位論文として価値ある研究と判断した。

氏名	稲森雅幸
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第951号
学位授与の日付	平成20年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	塩酸デクスメドミジンの体循環および肺循環に及ぼす影響
論文審査委員 (主査)	教授 古賀義久
(副主査)	教授 佐賀俊彦
(副主査)	教授 東野英明