

海外留学助成 2017 – 呼吸器・アレルギー領域 –

成果報告書 <概要>

施設・所属	McGill University Meakins-Christie Laboratories
氏名	藤井 詩子
研究テーマ	好中球性喘息における自然リンパ球の役割についての検討

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください
3. A 4 1 ページでまとめてください（図表・写真などの添付を含む、日本語）

(研究目的)

好中球性喘息は、高齢発症・ステロイド抵抗性であり、また重症喘息を来しやすいフェノタイプとされる。

塩素はガス状の化学物質であり、吸入で暴露されることが多く、強力な肺毒性を持つ。ヒト及び動物モデルにおける塩素暴露は、濃度依存性に影響を認め、好中球性炎症を来し、喘息の誘因となる。近年 Tリンパ球や Bリンパ球とは異なる新たなリンパ球として、自然リンパ球 (innate lymphoid cell ; ILC) が報告され、ILC はサイトカインの産生能により 3 つのグループに分類され、免疫応答における主要サイトカイン産生源として重要な役割を果たす事が明らかになった。今回、好中球性気道炎症である塩素誘発気道炎症における ILC の役割について検討した。

(研究手法)

- A) 野生型 Balb/c マウスに 100 ppm 塩素を 5 分間暴露し、3 時間後、12 時間後および 24 時間後と経時的に肺組織の採取を行い、フローサイトメーターを用いて、肺組織中の ILC の検討を行った。
- B) RAG-/-IL2rg-/-マウス (T 細胞・ILC 欠損マウス) または、RAG-/-マウス (T 細胞欠損マウス) に抗 CD90 抗体を投与し ILC を枯渇させたモデルに塩素暴露を行い、暴露 24 時間後にメサコリン吸入による気道過敏性測定、気管支肺胞洗浄を行い、総細胞数・細胞分画を行った。
- C) RAG-/-IL2rg-/-マウス、RAG-/-マウスにリコンビナント IL-33 を経鼻投与し ILC を活性化させたモデルに塩素暴露を行い、暴露 24 時間後にメサコリン吸入による気道過敏性測定、気管支肺胞洗浄を行い、総細胞数・細胞分画を行った。
- D) RAG-/-マウスにリコンビナント IL-33 を 3 日間経鼻投与し ILC を活性化させたモデルの肺組織を採取し、フローサイトメーターを用いて、ILC のサイトカイン産生を評価した。

(研究成果)

ILC (Lineage-, CD45+, CD90+, CD127+), ILC2 (GATA3+ ILC)は塩素暴露後 3, 12, 24 時間後に上昇した。ILC3 (GATA3-, Ror γ t+ ILC)も塩素暴露後 12, 24 時間後に上昇した。ILC 枯渇状態でも塩素暴露による気道過敏性、好中球性炎症は保たれていた。IL-33 投与による ILC 活性化状態では、塩素暴露による気道過敏性は優位に低下し、また好中球より好酸球が気管支肺胞洗浄液中では優位であった。IL-33 投与下では、ILC2, ILC3 共に IL-13 産生細胞が有意に上昇しており、また ILC3 中の IL-17 陽性細胞は有意に減少していた。この作用機序については現在検討中である。