

受賞対象論文

Fujii U, Miyahara N, Taniguchi A, Waseda K, Morichika D, Kurimoto E, Koga H, Kataoka M, Gelfand EW, Cua DJ, Yoshimura A, Tanimoto M, Kanehiro A : IL-23 Is Essential for the Development of Elastase-Induced Pulmonary Inflammation and Emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* (2016) 55, 697-707.

藤井 詩子

Utako Fujii

福山市民病院 内科

Department of Internal Medicine, Fukuyama City Hospital



<プロフィール>

昭和54年生まれ

平成18年3月 岡山大学医学部医学科卒業

平成18年4月 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 初期研修医

平成20年4月 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 後期研修医

平成22年4月 愛媛県立中央病院 呼吸器内科 後期専修医

平成23年7月 岡山大学病院 血液・腫瘍・呼吸器科 医員

平成23年10月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学

平成28年10月 福山市民病院 内科 医師

平成28年12月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了

研究の背景と経緯

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は進行性の気道閉塞性、炎症性の疾患であり主として喫煙が原因とされている。2020年には死因の第3位になると予想されており、その進展や増悪には、マクロファージ、好中球、種々のリンパ球等が関与していると考えられている。しかし、その詳細は未だ明らかではない¹⁻³⁾。現在のCOPDに対する治療薬の中心は対症療法としての気管支拡張剤であり、新規治療薬の早急な開発が望まれている。

IL-23は主にマクロファージや樹状細胞から分泌されるサイトカインであり、CD4陽性IL-17産生細胞（Th17細胞）の分化を誘導する。COPD患者の喀痰中のIL-17A値上昇や、気道粘膜のTh17細胞数の増加が報告されており⁴⁾、また我々もIL-17Aノックアウト（KO）マウスを用いて肺気腫の進展にIL-17Aが必須であることを明らかにした⁵⁾。肺気腫進展にIL-17AおよびTh17が重要な役割を担っていることが示唆され、従ってTh17細胞を誘導するIL-23の肺気腫病態への関与が想定される。

今回我々は、エラスターゼ（porcine pancreatic elastase；PPE）誘導マウス肺気腫モデルを用いてIL-23の肺気腫進展への関与について検討を行った。

研究成果の内容

1. IL-23KOマウスではエラスターゼ誘導による気腫化の進展が抑制され、肺組織中のTh17細胞は減少する

呼吸機能（静肺コンプライアンス：Cst）、肺組織、また肺組織中や気管支肺胞洗浄（BAL）液中の炎症性サイトカインの検討を行った。

エラスターゼ気管内投与野生型マウス（WT/PPE）群のCstは、生理食塩水投与野生型マウス（WT/Saline）群に比べて有意に増加した。エラスターゼ投与IL-23KOマウス（IL-23KO/PPE）群では、WT/PPE群に比し、有意にCstの低下、肺組織の気腫化の軽減、またBAL液中の好中球関連ケモカイン値の減少を認めた。さらにWT/PPE群では、WT/Saline群に比べて、肺組織中のIL-17A値は増加していた。しかし、IL-23KO/PPE群では、WT/PPE群に比べて、有意な低下を認めた。肺組織中のTh17細胞数はWT/PPE群ではWT/Saline群に比し増加していた。しかし、IL-23KO/PPE群ではWT/PPE群と比較してTh17細胞数は有意に減少していた。以上よりIL-23はエラスターゼ誘導肺気腫マウスモデルで肺気腫進展に関与していると考えられた。

2. エラスターゼ気管内投与により, 肺組織中の IL-23 と IL-17A 値は増加する

次に, エラスターゼ誘導肺気腫マウスの肺組織中 IL-23, IL-17A の動態を検討した.

エラスターゼ投与後, 野生型マウスでは肺組織中の IL-17A 値, Th17細胞数は増加を認めたが, IL-23KO マウスでは IL-17A 値の有意な減少を認めた. さらに肺組織中の IL-23値の増加に遅れて IL-17A 値の増加を認めた. このことから IL-23の産生を阻害することにより Th17/IL-17経路を介してエラスターゼ誘導肺気腫の進展が抑制される可能性が示唆された.

3. 抗 IL-23抗体治療は気腫化の進展を抑制し, 肺組織中の Th17細胞を減少する

さらにエラスターゼ誘導肺気腫マウスモデルにおける抗 IL-23抗体治療の有用性について検討を行った.

抗 IL-23抗体投与群では, コントロール抗体群に比べて Cst 値は有意に低下し, 肺組織でも気腫化が軽減しており, BAL 液中の好中球関連ケモカイン値も低下していた. また抗 IL-23抗体投与群では, コントロール抗体群に比べて肺組織中の IL-17A 値の有意な低下を認め, 肺組織中の Th17細胞も著明な減少を認めた.

IL-23炎症性腸疾患マウスモデルにおいて, IL-23は Th17細胞の分化誘導だけではなく, CD11b 陽性樹状

細胞の集簇を誘導するとの報告もあり, 本研究では CD11b 陽性細胞中の IL-23産生細胞を検討した. CD11b 陽性 IL-23産生細胞数は抗 IL-23抗体投与群でコントロール抗体群と比較して有意に減少しており, 抗 IL-23抗体は IL-23産生細胞の集簇を抑制する効果を有することが示唆された.

また肺気腫が形成されたエラスターゼ投与7日目以降に抗 IL-23抗体を投与し, 呼吸機能, 肺組織を詳細に評価した. 抗 IL-23抗体投与群では, コントロール抗体群に比べて有意に気腫化の軽減を認めた.

以上の結果により, 抗 IL-23抗体はエラスターゼ誘導肺気腫マウスモデルにおいて肺気腫の進展を有意に抑制することが明らかとなった.

研究成果の意義と今後の展開や展望

COPD において, IL-17A が肺気腫の進展に重要な役割を担っており, また IL-23が IL-17A などの炎症性メディエーターの誘導に必要とされていることから, IL-23も肺気腫の進展に関与していることが推察された. 本研究ではエラスターゼ誘導マウス肺気腫モデルにおける IL-23の役割を検討し, IL-23KO マウスではエラスターゼ誘導肺気腫が有意に抑制され, さらに

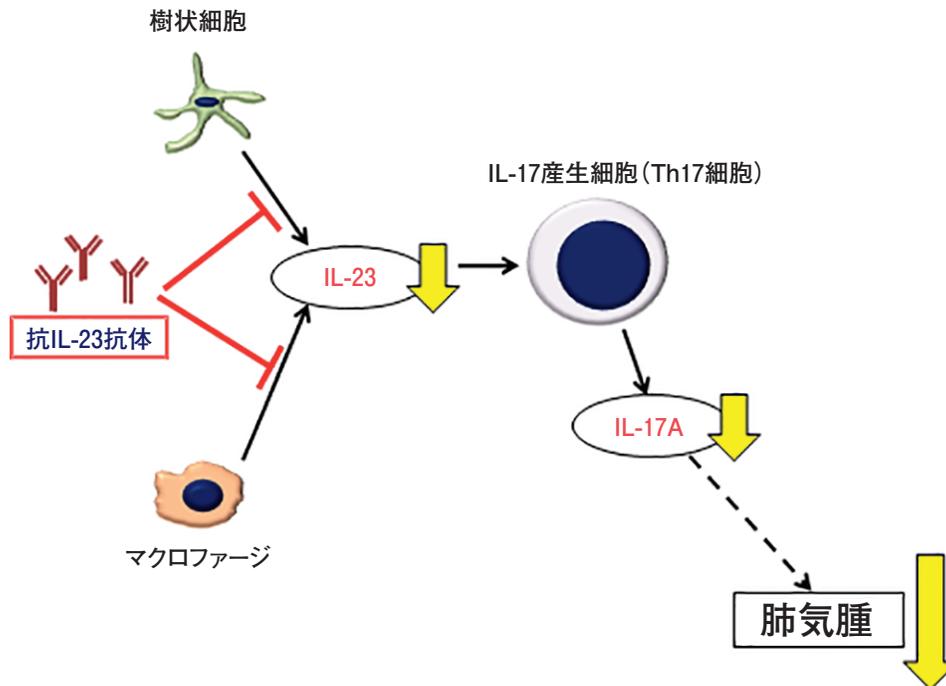


図 抗 IL-23の肺気腫進展抑制機構 (仮説)

樹状細胞, マクロファージから産生される IL-23を抑制することで, Th17細胞, IL-17A 産生を抑制し, 肺気腫進展が抑制されていると推察される.

抗 IL-23抗体治療によりエラスターゼ誘導肺気腫の進展が有意に抑制された。その効果は主に IL-23/Th17経路の抑制によるものと考えられた。

抗 IL-23抗体はヒトでは乾癬の治療薬としてすでに使用されており，また自己免疫性脳脊髄炎など様々な炎症性疾患マウスモデルにおける有用性が報告されている⁶⁾。これまで肺気腫への効果は全く不明であったが，本研究により抗 IL-23抗体療法が COPD の新規治療薬として，COPD 患者の症状改善と年々増加している死亡者数の減少に極めて有用な治療となる可能性が考えられる。本研究の結果を踏まえて，将来的な臨床応用の有効性を検討したいと考えている。

文 献

- 1) Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR : New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* (2011) 378, 1015-1026.
- 2) Borchers MT, Wesselkamper SC, Curull V, Ramirez-Sarmiento A, Sanchez-Font A, et al. : Sustained CTL activation by murine pulmonary epithelial cells promotes the development of COPD-like disease. *J Clin Invest* (2009) 119, 636-649.
- 3) Kim V, Rogers TJ, Criner GJ : New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* (2008) 5, 478-485.
- 4) Eustace A, Smyth LJ, Mitchell L, Williamson K, Plumb J, et al. : Identification of cells expressing IL-17A and IL-17F in the lungs of patients with COPD. *Chest* (2011) 139, 1089-1100.
- 5) Kurimoto E, Miyahara N, Kanehiro A, Waseda K, Taniguchi A, et al. : IL-17A is essential to the development of elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema in mice. *Respir Res* (2013) 14, 5.
- 6) Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, et al. : Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis : randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* (2009) 373, 633-640.

平成29年5月8日受稿
〒721-8511 広島県福山市蔵王町5-23-1
電話：084-941-5151 FAX：084-941-5159
E-mail：utako0415@hotmail.com