



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	マウスCommunity-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus 肺炎モデルにおける Interleukin-17の役割 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	渋谷, 寧
Description	配架番号 : 2153
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11671号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59040
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yasushi_Shibue_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 渋 江 寧

審査担当者	主査 准教授	森 松 組 子
	副査 教授	西 村 正 治
	副査 准教授	松 本 美 佐 子
	副査 教授	村 上 正 晃

学 位 論 文 題 名

マウス Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*
肺炎モデルにおける Interleukin-17 の役割
(Role of Interleukin-17 in a Murine Community-Associated
Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia Model.)

近年、Th17 系のサイトカインが好中球を誘導し、膠原病、腫瘍、アレルギーなど様々な分野で病態に関与していると報告されており、Th17 サイトカインが欠損した状態では様々な病原体に対して易感染性を示すという結果が報告されている。その中で IL-17A の存在が病態に大きく関わっているとする報告が多数ある。一方、病原体として CA-MRSA (community-associated MRSA) の存在が注目され、その感染により皮膚・軟部組織感染症、敗血症をきたしたとする報告が相次いでなされている。USA300 はその代表株であり、その病原性を説明するものとして様々な病原因子の関与が指摘されている。皮膚・軟部組織感染症に比べると頻度は低いながらも、その代表株である USA300 による壊死性肺炎の報告もあり、特に免疫不全宿主ではない市中発症の若年者が致死的な経過を辿ったとする報告が散見される。その病原因子に焦点を当てた研究は多くみられるが、それに比べると宿主の免疫応答に焦点を当てたものは少なく、CA-MRSA による肺炎の病態は現時点では明らかではない。

今回の研究では IL-17A 欠損マウスと IL-17A+IL-17F 欠損マウス、野生型マウスを用い、

CA-MRSA によるマウス肺炎モデル作成した。その結果、IL-17A 単独欠損下では、G-CSF が高値を示し、好中球性炎症の程度が増加し、その背景として IL-17F の増加により過剰な好中球性炎症をきたし、結果的に宿主にとって肺炎の増悪因子としても働く可能性があることが示された。また、IL-17A と IL-17F の相互作用の存在を示唆した新たな知見と考える。

学位審査は 4 名の審査員により非公開で行われ、申請者には発表後、質疑応答が行われた。

村上教授より、今回の実験系で IL-17A を抑制することで IL-17F が増加するという結果が示されたが、IL-17F を抑制することで IL-17A はどのように変化

するかについて質問がなされた。これに対して申請者は、予備実験として行った IL-17F 欠損マウスでは、野生型マウスと比べて IL-17A が有意に増加するという結果が得られなかったと回答した。この原因として、IL-17A と IL-17F の役割は共通のレセプターをもって同様とはされているが、気道、肺に対する IL-17F の方が有意に働きやすいという報告もあり、この体内分布や作用機序の差があるのではないかと推察した。

松本准教授より、IL-17A と IL-17F の相互作用について、IL-17A、IL-17F のホモダイマーとヘテロダイマーの働きの差はどのように起こっているかについて質問がなされた。これに対して申請者は、IL-17A+IL-17F は 50%程度ヘテロダイマーを形成するとされており、ホモダイマーとの違いをはっきりと示した報告はなく、この点に関しては不明ではあるが、IL-17A と IL-17F は共通のレセプターとして IL-17RA と IL-17RC を介した経路を辿ることが知られており、基本的な作用は同様ではあると考えていると回答した。

西村教授より、通常は好中球減少すると致死性となる可能性が高いと考えるが、今回 IL-17A+IL-17F 欠損マウスが IL-17A 欠損マウスと比べてあまり致死性とならなかった原因に関して質問がなされた。これに対して申請者は、今回の致死性となった時間は感染後の極早期であり、肺内菌数に有意差を認めないことから自然免疫による好中球の過剰産生が起りやすかった IL-17A 欠損マウスの方が致死性となったと考えていること、また菌の種類によってもこの反応の影響が違ふ点があることを述べた。これに関しては以前に東邦大学で行われたレジオネラマウス肺炎モデルでは、野生型と比べて IL-17A+IL-17F 欠損マウスが致死性となったが、その致死性な差は感染後 7 日程度と、明らかに今回の黄色ブドウ球菌による肺炎モデルとは違ふ結果を示したということを回答した。

最後に、森松准教授より、最も致死性であった IL-17A 欠損マウスでは好中球が増加したという結果が得られたが、このマウスモデルでの最終的な死因を説明しうる病態はどのように考えるかについて質問がなされた。これに対し申請者は、感染形態が経鼻投与の肺炎モデルであり、肺内菌数に差がなく、予備実験として行った感染後の各マウス群からの血液培養検査では特に菌の発育がみられないことから菌血症などの播種による影響は少ないと考えており、感染後の極早期に起こる過剰免疫の影響として、急性肺障害が起こる病態を考えていると回答した。また、予備的に行った感染後の肺の病理像では著明な好中球浸潤、膿瘍形成を伴う肺胞構造の変化を認めていたことを付け加えて回答した。

審査の結果、これらの成果を評価し、大学院課程における取得単位なども併せ、申請者は博士（医学）の学位を受ける十分な資格を有するものと判定された。