Involvement of Th17, Type 2 Innate Lymphoid Cells, and Innate-Like T cells in Steroid-Resistant Eosinophilic Airway Inflammation Induced by Chitin and Ovalbumin in a Mouse Model

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2024-06-14
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 上田, 翔子
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003591

（所定様式⑤）

論　文　内　容　の　要　約

順天堂大学	博士（医学）	氏名	上田翔子
論文題名	Involvement of Th17, Type 2 Innate Lymphoid Cells, and Innate-Like T cells in Steroid-Resistant Eosinophilic Airway Inflammation Induced by Chitin and Ovalbumin in a Mouse Model		
	キチン刺激によるステロイド抵抗性好酸球気道炎症マウスモデルにおけるTh17細胞、2型自然リンパ球、および、自然免疫様リンパ球の関与		

論文内容の要約（1,000字～1,500字）

【目的】重症喘息の一部に高用量のステロイド吸入や内服ステロイドをもってしても症状コントロールが不十分なステロイド抵抗性喘息が存在する。このステロイド抵抗性喘息の克服が、喫緊の課題であるが、そのメカニズムは未だ明らかではない。我々は、喘息の増悪因子である真菌や昆虫、ダニの構成成分であるキチンの刺激を用いて、マウスに対してステロイド抵抗性の気道炎症が誘導されることを見出している。本研究においては、このステロイド抵抗性喘息モデルマウスを用いて、肺内のリンパ球分画を解析し、ステロイド抵抗性喘息のメカニズムの一端を解明することを目的とした。

【方法】BALB/cマウスにday0, 7にオボアルブミン（OVA）を感作させたのち、day20から22まで3日間連日OVA単独もしくはOVA/キチンの経気道刺激を行い、喘息モデルマウスを作製し、一部のマウスにDexamethasone（DEX）の投与を行った。Day23に全肺を取り出し、フローサイトメトリーを用いて肺内リンパ球分画を評価した。

【結果】肺内の総細胞数、好酸球数、インバリアントナチュラルキラーT（iNKT）細胞、mucosal associated invariant T（MAIT）細胞はOVA群、OVA/キチン群で有意に上昇を認め、OVA群ではDEXで抑制されたものの、OVA/キチン群では完全に抑制されなかった。さらに、Th17細胞はOVA/キチン群で有意に上昇、2型自然リンパ球（ILC2）はキチン群、OVA/キチン群で有意に上昇し、ステロイドで完全に抑制されなかった。このモデルマウスにNod-like receptor family pyrin domain-containing protein 3（NLRP3)インフラマソーム阻害剤を投与したところ、OVA/キチン群で誘発されたステロイド抵抗性の好酸球炎症は抑制され、さらにTh17細胞、ILC2、iNKT細胞、MAIT細胞のステロイド抵抗性も解除された。

【考察】NLRP3インフラマソームは、IL-1ファミリーである、IL-1β、IL-18、IL-33などの分泌に関与することやIL-1βはTh17細胞、IL-18はiNKT細胞やMAIT細胞、IL-33はILC2を活性化することが報告されている。本研究の結果から、キチン刺激によるステロイド抵抗性喘息モデルマウスにおいては、NLRP3インフラマソーム、および、Th17細胞、ILC2、iNKT細胞やMAIT細胞がステロイド抵抗性喘息のメカニズムに関与する可能性が示唆された。さらに、ステロイドとNLRP3インフラマソーム阻害剤による治療が今後ステロイド抵抗性喘息の新たな治療戦略に応用される可能性が示唆された。