

Title	Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension
Author(s)	片岡, 崇弘
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53913
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	片岡 崇弘
論文題名 Title	Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (インターロイキン6/インターロイキン21シグナル軸は肺動脈性肺高血圧症の病態形成に重要である)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 Interleukin (IL) -6はPAH患者の予後との関連が近年報告されているが、その下流で病態形成に関わる因子は不明である。本研究の目的は、低酸素誘発性肺高血圧症 (HPH) マウスを用いてIL-6によるPAH病態形成の分子機構を解明することである。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 低酸素負荷マウス肺ではIL-6の発現亢進が肺血管壁で観察された。HPHマウスに抗IL-6受容体モノクローナル抗体MR16-1を投与してIL-6シグナル遮断を行うと、HPH病態の著明な改善が見られた。低酸素負荷後のマウス肺にはヘルパーT細胞の1サブセットTh17細胞とM2マクロファージの増加が見られたが、MR16-1投与により何れも抑制された。また、IL-6依存性に肺に動員されたTh17細胞を含むCD4陽性ヘルパーT細胞はIL-21分泌を介してマクロファージのM2極性化を促進することで、肺動脈平滑筋細胞の増殖を促進するシグナルカスケードを明らかにした。IL-21のHPH病態での役割を解明するため、IL-21受容体欠損 (IL-21RKO) マウスを用いてHPHモデルを作成するとHPH病態形成の抑制が見られた。IL-21RKOマウスの肺では低酸素誘導性のM2極性化と肺動脈平滑筋細胞増殖が抑制されており、IL-21の上流のIL-6をシグナル遮断した際と同様の効果が観察された。特発性肺動脈性肺高血圧症患者で肺移植を受けたレシピエントの肺組織を用いた免疫組織化学染色ではIL-21陽性細胞とM2マーカー陽性細胞の増加が観察されたことから、動物モデルで見出したIL-21とM2マクロファージの肺高血圧症の病態での重要性がヒトでも強く示唆された。 〔総 括(Conclusion)〕 IL-6/IL-21シグナル軸はマクロファージのM2極性化を介して肺高血圧症の病態形成を促進する。今後、IL-6/IL-21シグナル軸を標的とした分子標的薬は新しい肺高血圧症治療として期待できる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)			
片岡 崇弘			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	坂田 泰史
	副 査	大阪大学教授	竹田 潔
	副 査	大阪大学教授	中神 啓徳

論文審査の結果の要旨

Interleukin (IL) -6は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者の予後との関連が近年報告されているが、その下流で免疫細胞を介して病態形成に関わる因子は不明であった。今回、申請者らは低酸素誘発性肺高血圧症 (HPH) マウスを用いて IL-6シグナルによる免疫細胞を介したPAHの病態形成の分子機構を解明することを目的とした。まず、低酸素負荷したマウスの肺におけるIL-6の発現を調べたところ、血管壁でIL-6の発現亢進が観察された。HPHマウスに抗IL-6受容体モノクローナル抗体 (MR16-1) を投与してIL-6シグナル遮断を行うと、HPHの病態の著明な改善が見られた。低酸素負荷後のマウス肺ではヘルパーT細胞の1サブセットであるTh17細胞とM2マクロファージの増加が見られたが、MR16-1投与により何れも抑制された。そして、IL-6依存性に肺に動員されたTh17細胞を含むCD4陽性ヘルパーT細胞はIL-21分泌を介してマクロファージのM2極性を促進することで、肺動脈平滑筋細胞の増殖を促進するシグナルカスケードを明らかにした。IL-21のHPHの病態における役割を解明するため、IL-21受容体欠損 (IL-21RKO) マウスを用いてHPHモデルを作成するとHPHの病態形成の抑制が見られた。IL-21RKOマウスの肺では低酸素誘導性のM2極性化と肺動脈平滑筋細胞増殖が抑制されており、IL-21の上流のIL-6をシグナル遮断した際と同様の効果が観察された。特発性PAH患者で肺移植を受けたレシピエントの肺組織を用いた免疫組織化学染色ではIL-21陽性細胞とM2マーカー陽性細胞の増加が観察されたことから、動物モデルで見出したIL-21とM2マクロファージの肺高血圧症の病態での重要性がヒトでも強く示唆された。これらの事実より、IL-6/IL-21シグナル軸はマクロファージのM2極性化を介して肺高血圧症の病態形成を促進している可能性が明らかとなった。

これまで既に解明されていたIL-6シグナルによる内皮障害などのメカニズムに加えて、本研究により免疫細胞を介した肺高血圧症の病態形成の新しいメカニズムが明らかとなったことで、今後、IL-6/IL-21シグナル軸を標的とした分子標的薬は新しい肺高血圧症治療として期待される。本研究成果の医学・医療における社会的意義は大きく学位の授与に値すると思われる。