ID No.	2032
研究課題名	自己免疫性血管炎の発症機構の解明
研究代表者	木村 直行 (自治医科大学・准教授)
研究組織	
受入教員	中江 進 (東京大学医科学研究所・准教授)
研究分担者	吉崎 隆道 (自治医科大学・大学院生)
研究報告	
<p>遺伝子欠損マウスの交配実験を行い、<i>Il1rn</i>^{-/-}マウスを用いて <i>Il1rn</i>^{-/-}<i>Il25</i>^{-/-}マウスと <i>Il1rn</i>^{-/-}<i>Il33</i>^{-/-}マウスの二重欠損マウスを作成した。それぞれのマウスの大動脈基部の組織標本（パラフィン包埋）を作成し、H&E染色とElastica van Gieson (EVG)染色を行い、血管炎の発症率を評価した。各遺伝子欠損マウスにおける12週齢での血管炎の発症率は、コントロールの <i>Il1rn</i>^{-/-}マウスが40.8% (20/49)であるのに対し、<i>Il1rn</i>^{-/-}<i>Il25</i>^{-/-}マウスでは6.9% (2/29, $P < 0.001$)と有意差を認めた。一方、<i>Il1rn</i>^{-/-}<i>Il33</i>^{-/-}マウスにおける血管炎の発症率は、47.1% (16/34, $P = 0.57$)と有意差は認めなかった。これらの結果から、IL-25欠損は血管炎の発現に抑制的に作用するが、IL-33欠損は血管炎の発症に関与しないことが示唆された。血管炎の断面積を重症度の指標として評価したが、<i>Il1rn</i>^{-/-}マウス $1.95 \pm 0.22 \text{ mm}^2$ に対して <i>Il1rn</i>^{-/-}<i>Il33</i>^{-/-}マウス $1.82 \pm 0.15 \text{ mm}^2$ と有意差を認めないことより、IL-33は重症度に関わっていないことが示唆された。次に、<i>Il1rn</i>^{-/-}マウスと <i>Il1rn</i>^{-/-}<i>Il25</i>^{-/-}マウスを用いて、骨髄移植実験を行い、血管炎の発症率を評価した。Donor/Recipient: <i>Il1rn</i>^{-/-}<i>Il25</i>^{-/-}マウス/<i>Il1rn</i>^{-/-}マウスの発症率が21% (4/19) に対して、Donor/Recipient: <i>Il1rn</i>^{-/-}マウス/<i>Il1rn</i>^{-/-}<i>Il25</i>^{-/-}マウスの発症率は0% (0/14, $p = 0.02$)と有意差を認めた。これらの結果から、組織由来のIL-25が血管炎の発症に関与していることが示唆された。<i>Il25</i>及びその受容体である <i>Il17rb</i> 遺伝子発現をqPCRで評価した。コントロール群と比較して <i>Il1rn</i>^{-/-}マウスでは <i>Il25</i>: $p < 0.005$, <i>Il17rb</i>: $p < 0.05$ と有意差をもって発現の亢進を認めた。一方、IL-25の受容体及びIL-17RBの発現細胞について、蛍光免疫染色を行ったが、大動脈組織でのタンパク質の発現は認めなかった。今後は、IL-25がどのようなメカニズムで血管炎の発症を抑制しているのかを、網羅的な遺伝子発現変化で評価する予定である。</p>	