

Effects of corticosteroid plus long-acting beta2-agonist on the expression of PD-L1 in double-stranded RNA-induced lung inflammation in mice

濱野, 紗朱

<https://doi.org/10.15017/1866259>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : © The Author(s). 2017 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License

氏 名：濱野 紗朱

論 文 名：Effects of corticosteroid plus long-acting beta₂-agonist on the expression of PD-L1 in double-stranded RNA-induced lung inflammation in mice

(二本鎖 RNA 刺激によるマウス肺組織の炎症に伴う PD-L1 の発現に対するコルチコステロイドと長時間作用型β₂刺激薬の効果)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

気道のウイルス感染は喘息および慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の原因となる。PD-L1 はウイルスが宿主の免疫機構から逃れるための免疫チェックポイントとなる分子である。この免疫機構からの回避がウイルス感染の遷延と既存疾患の急性増悪に関与している可能性がある。in vitro の実験において、我々はウイルス由来の二本鎖 RNA および合成二本鎖 RNA である polyI:C による刺激をうけた気道上皮細胞において PD-L1 が発現増強し、この発現増強はコルチコステロイドと長時間作用型β₂刺激薬(LABAs)の同時投与によって抑制されることを示した。この現象についての生物学的関連性を in vivo において示すため、本研究ではマウス肺組織での二本鎖 RNA 起因性の炎症に対する PD-L1 の発現と、コルチコステロイドと LABAs の効果について検証を行った。マウスに polyI:C を気管内より投与し、肺組織の細胞における PD-L1 の発現をフローサイトメトリーにて評価した。炎症に関しては気管支肺胞洗浄液(BALF)を用いて評価を行った。薬剤はシクレソニド、インダカテロールを用い、それぞれ単独使用時、併用時について実験を行った。その結果、低容量の polyI:C 気管内投与後、PD-L1 の発現は増強し、BALF において好中球性炎症が惹起され、ケラチノサイト由来ケモカイン(KC)、マクロファージ炎症性蛋白質-1β (MIP-1β)、IL-6 濃度の上昇を認めた。この PD-L1 の発現増強、好中球性炎症および KC の上昇はシクレソニドとインダカテロールの同時投与によって抑制された。しかしそれぞれの単独投与時には抑制されなかった。高容量の polyI:C 投与時には、PD-L1 の発現増強についてはシクレソニドとインダカテロールの同時投与で抑制が見られたものの、BALF の好中球性炎症および KC、MIP-1β、IL-6 濃度には効果を示さなかった。以上の結果より、シクレソニドとインダカテロールの同時投与によって二本鎖 RNA 起因の肺組織における PD-L1 の発現増強は抑制されるという結論が導かれた。