

Interleukin-38 suppresses abdominal aortic aneurysm formation in mice by regulating macrophages in an IL1RL2-p38 pathway-dependent manner

黒瀬, 俊

<https://hdl.handle.net/2324/6796064>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International

(別紙様式2)

氏名	黒瀬 俊
論文名	Interleukin-38 suppresses abdominal aortic aneurysm formation in mice by regulating macrophages in an IL1RL2-p38 pathway-dependent manner
論文調査委員	主査 九州大学 教授 福井 宣規 副査 九州大学 教授 北園 孝成 副査 九州大学 教授 山浦 健

論文審査の結果の要旨

マクロファージは炎症反応や細胞外マトリックス変性を介して腹部大動脈瘤(AAA)形成に重要な役割を果たしている。そのため、マクロファージを制御することによりAAA形成が抑制される可能性がある。インターロイキン38(IL-38)はIL-1ファミリーの1つであり、IL-36受容体(IL1RL2)に結合し、抗炎症作用をもつサイトカインである。マクロファージがIL1RL2を発現しているため、申請者はIL-38がマクロファージを制御することによりAAA形成を抑制するという仮説を立て、C57BL6/JマウスのアンジオテンシンII誘導性AAAモデルを用いて検証すると共に、RAW264.7細胞株をtumor necrosis factor- α 存在下で培養し、IL-38投与の有無で評価した。また、IL-38の効果がp38経路に依存しているかどうかを明らかにするため、SB203580を使用しp38リン酸化を選択的に阻害した。その結果、IL-38投与によりAAA発生率が減少し、大動脈壁におけるM1マクロファージの集積、MMP-9およびMMP-2発現が減少した。また、Inducible nitric oxideやMMP-9、MMP-2の産生、紡錘形変化といったマクロファージの活性化はIL-38投与により有意に抑制された。さらp38リン酸化の阻害がIL-38のマクロファージ制御によるAAA形成率減少効果を打ち消したことから、IL-38の抑制効果はp38経路に依存することが示された。以上より、IL-38は、マクロファージの大動脈壁への集積を制御し炎症性形質を調整することで、AAA形成に対して保護的な役割を担っており、IL-38はAAA患者の新しい治療法となる可能性がある。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。