

【要約】

Schizophyllum commune causes an exacerbation
by induction of IL-17A in asthma model mice

(*Schizophyllum commune* は喘息モデルマウスにおいて
IL-17 の誘導による増悪を引き起こす)

千葉大学医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：亀井克彦教授)

玻名城 隼

緒論

喘息は気道過敏性の上昇によって起こる呼吸障害を起こす疾患であり時に重度の増悪によって死亡することもあるが、我々の身の回りの空気には喘息の増悪の要因となる様々な物質が存在している。喘息の増悪因子には多くの種類があるが、代表的なものにウイルスや細菌の気道感染、微粒子、花粉、化学物質、真菌やダニ等のアレルゲンの吸入などがある。真菌においては、真菌に対する感作状態と喘息の頻度および重症度が相関を示すことが示されており、喘息の増悪因子としての真菌の重要性が認知されてきた^{1,2}。

空気中には多種の菌種が存在しているが、その吸引の人体への影響について行われた研究は代表的な数菌種に限られたものしかこれまで報告されておらず、その他の菌種について気道への影響の検討はこれまでほとんどなされていない。そのようなその他の菌の中で、これまで注目されてこなかったが喘息の増悪・重症化との関連性が指摘されている

Schizophyllum commune (SC) を取り上げる。

SC は世界的に非常にありふれた真菌であり、菌類学的には子実体（キノコ）を形成する担子菌類の一種である。近年、小川らは環境真菌の一つである SC の感作が喘息患者の重症度、増悪頻度、および肺機能の低下にも相関することを示した^{3,4}。

しかしながら、SC が空気中で普遍的な存在でありさらに喘息の増悪・重症化と深くかかわっていることが示されてきているにも関わらず、これまで SC との関連性について基礎的な研究が行われたことがない。そのため SC の吸入による肺組織への影響はこれまで実際の病態から推察することしかできなかった。

そこで本研究では基礎的な検討として SC が健常または喘息状態の肺組織に与える影響を明らかにすることを目的として、健常または喘息モデルマウスの気道に SC の投与を行いその初期免疫応答の解析を行った。

方法

マウスは C57BL/6、雌、8 週齢を用いて、健常なマウスまたは卵白アルブミン (OVA) 感作による喘息モデルマウスを作製した。

SC は液体培地での培養後に菌糸を回収し、ビーズビーターで破碎し菌糸破碎物調整した。それぞれの群のマウスの気管に PBS または SC 菌糸破碎液を投与した。初期免疫応答の解析のため SC 投与から 24 時間後に気管支肺胞洗浄液 (BALF) と肺組織を回収した。

解析項目は BALF (気管支肺胞洗浄液) 中白血球数、肺組織の病理組織学的解析、BALF 上清の組織傷害マーカー、BALF 上清のサイトカイン濃度、好中球関連サイトカイン・ケモカインの肺組織遺伝子発現量について行った。

結果

喘息モデルマウスに SC を投与した OVA/SC 群は、健常マウスに SC を投与した PBS/SC 群と比較して BALF 中の好中球数、IFN-gamma, IL-17A が増加し、また肺組織中の好中球ケモカインの遺伝子発現量も増加した。さらに BALF 中の肺傷害マーカーである総蛋白量および LDH が高値を示し、肺の病理組織所見では炎症の悪化が確認された。

IL-17A/F KO マウスを用いた検証では、IL-17A/F KO マウスの OVA/SC 群は WT の OVA/SC 群と比較して、BALF 好中球数と肺傷害マーカーの有意な減少が確認された。

考察

SC は喘息モデルマウスに対してのみ IL17A/F 依存的な急性の好中球浸潤による高度の気道傷害および炎症の増悪を引き起こすことが示され、それは喘息の増悪との関連性を示唆するものであった。

まとめ

SCは喘息モデルマウスにIL-17A/F依存的な急性の好中球性炎症を惹起することを示した。それは一般環境に潜在的に存在するSCが増悪因子の一つとなっている可能性を示している。今回の研究は担子菌（キノコ）が呼吸器アレルギー疾患にどのような影響を与えるかを知る手掛かりとなるだろう。今後、SCを含めた担子菌類と喘息の増悪の関連性を明らかにするためにさらに臨床的な研究が行われることは必要不可欠だと考えられる。