

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 堀 内 浩

論 文 題 目

Interleukin-19 acts as a negative autocrine regulator of activated microglia

(インターロイキン-19は活性化ミクログリアの自己抑制性制御因子として作用する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

山松 由紀夫



委員

名古屋大学教授

澤田 誠



委員

名古屋大学教授

山中 宏二



指導教授

名古屋大学教授

錫 町 明生



## 論文審査の結果の要旨

本研究によって、ミクログリアが中枢神経系における Interleukin-19 (IL-19) の主たる産生細胞であるとともにエフェクター細胞であることが明らかとなった。さらに、IL-19 欠損マウス由来のミクログリアでは、リポ多糖 (lipopolysaccharide: LPS) 投与による炎症性サイトカインの産生が増強され、IL-19 の投与によって野生型の産生レベルまで抑制された。したがって、IL-19 は活性化ミクログリア由来の新規炎症抑制因子であり、オートクライン/パラクラインに作用することで、神経炎症の自己抑制性制御因子として作用する可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 免疫細胞においては、活性化マクロファージが主な産生細胞であり、それと比べて少ないものの、単球および B 細胞からも産生される。非免疫細胞では、ケラチノサイト、上皮細胞ならびに血管平滑筋細胞から産生されることが報告されている。
2. LPS は Toll-like receptor (TLR) 4 を介してシグナル伝達する。IL-19 は TLR4 以外にも TLR の myeloid differentiation primary response gene 88 依存性経路を介して発現誘導されることが知られている。近年、アルツハイマー病において形成される老人斑の主要構成成分であるアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) が TLR4 のリガンドであることが報告されており、APP/PS1 Tg マウスの病変部において、IL-19 の発現増加が認められたことから、 $A\beta$  が IL-19 を発現誘導する内在性リガンドの一つである可能性が考えられる。
3. 神経細胞およびアストロサイトにおいては、IL-20R $\beta$  のみ発現が認められた。IL-20R $\beta$  は IL-20R $\alpha$  の他に IL-22R ともヘテロダイマーの受容体を構成することが知られている。この受容体には IL-20 および IL-24 が結合することから、これらの細胞が IL-22R を発現し、IL-20 ならびに IL-24 のエフェクター細胞である可能性が考えられる。
4. 野生型のミクログリアにおいては、IL-19 の炎症抑制効果は認められなかった。これは、LPS 刺激によって産生される IL-19 により、炎症抑制がすでに十分に作用しているためであると考えられる。IL-19 欠損マウス由来のミクログリアにおいても抑制効果は限定的であった。IL-19 は炎症性サイトカインの過剰産生を制御する機能を有する、あるいは他の未知の機能を担っている可能性が考えられる。
5.  $A\beta$  が IL-19 発現誘導する内在性リガンドである可能性が考えられることから、アルツハイマー病において  $A\beta$  が IL-19 産生を誘導し、病変部における過剰な炎症性因子の産生を制御している可能性が考えられる。

本研究は、中枢神経系における新規炎症抑制機構を解明する上で重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	堀内 浩
試験担当者	主査	小松由紀夫	澤田 誠	山中 宏二
	指導教授	錫 村 明 生		

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. Interleukin-19 (IL-19) 産生細胞について
2. IL-19の発現誘導に関与する受容体と内在性リガンドについて
3. IL-20R $\alpha$ 陰性/IL-20R $\beta$ 陽性細胞の役割について
4. IL-19の炎症抑制効果について
5. APP/PS1-Tgマウスの病変部におけるIL-19の役割について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経免疫学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。