HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

IL-17A activated by Toll-like receptor 9 contributes to development of septic acute kidney injury

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 内藤, 善隆 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003713

博士（医学）　内藤　善隆
論文題目
IL-17A activated by Toll-like receptor 9 contributes to development of septic acute kidney injury
（Toll 様受容体 9 によるインターロイキン-17A の活性化は敗血症性急性腎障害の進展に寄与する）

論文の内容の要旨
［はじめに］
急性腎障害(AKI)は重症疾患によく合併し、ICU では敗血症が AKI の最多の原因である。敗血症性 AKI は予後不良で死亡率は 60-70%である。しかし、敗血症が AKI を起こす機序は明らかではない。我々はこれまでに、障害臓器から内因性に放出されるミトコンドリア DNA が、Toll 様受容体 9（Toll-like receptor 9: TLR9)の活性化を介して敗血症性 AKI の進展に寄与することを報告した。しかし TLR9 から AKI に至る下流の経路は検討されていない。TLR9 経路の下流因子としてのインターロイキン-17A(IL-17A)が敗血症性 AKI を進展させていると仮説を立てた。
［材料ならびに方法］
本研究は、浜松医科大学の組換え DNA 実験安全委員会および動物実験委員会で承認された (承認番号 2017046（H29-049）)。敗血症において TLR9 が IL-17A の産生に与える影響を調べるために、*Tlr9* ノックアウトマウス（*Tlr9*KO）、野生種マウス(WT)に盲腸結紮穿刺手術(cecal ligation and puncture: CLP)を行った。また、in vitro で樹状細胞の TLR9 活性化から γδT 細胞の IL-17A 産生に至る経路を調べた。IL-17A が敗血症性 AKI に与える影響を調べるために、*Il-17a* ノックアウトマウス(*Il17a*KO)と WT に CLP を行い、術後の生存率、腎機能を比較した。*Tlr9*KO、WT においても同様の比較を行った。TLR9/IL17A 経路と敗血症性 AKI の関係についてさらに検証するために、リコンビナント IL-17A(rIL-17A)もしくはその溶媒のみを CLP 直後に *Tlr9*KO に静注し、術後の腎機能を比較した。
［結果］
CLP 3, 6, 18 時間後の血漿、18 時間後の腹腔中における IL-17A 濃度と 2 時間後の脾臓のインターロイキン-23(IL-23)の mRNA は、WT と比較し *Tlr9*KO で低下していた。in vitro で骨髄由来樹状細胞の TLR9 を刺激すると IL-17A は産生されなかったものの IL-23 を含む上清が産生され、さらにこの上清、もしくはリコンビナント IL-23(rIL-23)により γδT 細胞の IL-17A 産生が誘導された。*Il17a* をノックアウトすると、CLP 後の生存率、AKI が有意に改善した（18 時間後の血漿クレアチニン（Cr）(mg/dL) は WT sham 群 0.10 ± 0.01、*Il17a*KO sham 群 0.12 ± 0.02、WT CLP 群 0.29 ± 0.15、*Il17a*KO CLP 群 0.18 ± 0.07）。また *Tlr9KO* も WT と比較

して、CLP 後の生存率、AKI が有意に改善することを確認した（18 時間後の血漿 Cr (mg/dL) は WT sham 群 0.10 ± 0.00、*Tlr9*KO sham 群 0.11 ± 0.02 、WT CLP 群 0.45 ± 0.15、*Tlr9*KO CLP 群 0.27 ± 0.12）。*Tlr9* ノックアウトによって改善していた CLP 後の AKI は、rIL-17A の投与によって再増悪した（18 時間後の血漿 Cr(mg/dL) は溶媒群 0.26 ± 0.13、rIL-17A 群 0.45 ± 0.23）。

［考察］

敗血症性 AKI における TLR9/IL-17A 経路の役割について初めて報告した。肺抗酸菌感染、過敏性肺炎などにおいて TLR9 が IL-17A 産生に影響を及ぼすことで病態に関与することが報告されてきた。これらの病態では樹状細胞の TLR9 が IL-17A 産生の調節に重要であった。また、ジフテリア毒素を用いて樹状細胞を枯渇させると、CLP 後の血中 IL-17A 濃度が低下することが報告された。これらの所見から、樹状細胞の TLR9 が敗血症における IL-17A 産生に重要である可能性を考えた。樹状細胞の TLR9 を刺激すると IL-23 が産生され、IL-23 刺激により γδT 細胞から IL-17A が産生された。IL-23 は αβT 細胞や γδT 細胞を刺激して IL-17A を産生させることが知られている。以前の報告によれば、γδT 細胞の欠損では CLP 後の血中 IL-17A 濃度はほぼ完全に抑制されたが、Th17 細胞を含む αβT 細胞の欠損は IL-17A 濃度に影響を与えなかった。この結果より γδT 細胞に注目した。in vivo においても *Tlr9*KO、*Il17a*KO の両方で WT と比べ CLP 後の AKI が改善し、*Tlr9*KO では CLP 後の IL-23 発現や IL-17A 産生が低下していた。さらに *Tlr9*KO に rIL-17A を投与すると改善していた腎機能障害が再増悪した。これらの所見から TLR9 刺激が IL-17A 産生を介して敗血症性 AKI を悪化させている可能性が示唆された。

［結論］

敗血症において樹状細胞の TLR9 は γδT 細胞の IL-17A 産生を仲介し、敗血症性急性腎障害の進展に寄与する。