

学位論文抄録

強皮症線維芽細胞におけるインターロイキン17のシグナル伝達と
細胞外マトリックス発現制御機構についての研究

(The study of the interleukin-17 signaling and the regulatory mechanisms of
extracellular matrix in systemic sclerosis)

中嶋 泰治

指導教員

尹 浩信 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻皮膚病態治療再建学

学位論文抄録

【背景】 インターロイキン(IL)17ファミリーの中で、インターロイキン17Aとインターロイキン17Fはアミノ酸配列の類似性を共有し、A型インターロイキン17受容体(IL-17RA)に結合する。IL-17シグナル伝達は様々な自己免疫疾患の病因に関与しているが、その細胞外マトリックス発現の制御機構における役割とその全身性強皮症(SSc)の表現形への寄与は明らかではない。

【方法】 上記のことを明らかにするために、まず我々はSSc患者の血清と病変皮膚におけるIL-17AとIL-17F発現量を調べた。次にSSc線維芽細胞におけるIL-17RA蛋白とmRNAの発現について検討した。続いてIL-17の存在下と非存在下でのECM関連遺伝子のPCRアレイ解析を行い、IL-17シグナル伝達経路のECM発現への影響とSScの病態形成におけるIL-17のシグナル伝達経路の関与を調べた。最後に、我々はIL-17Aによるコラーゲン発現制御へのマイクロRNAの関与を明らかにすることを試みた。

【結果】 この研究により、SSc患者の皮膚と血清においてIL-17Aの発現は有意の増加しIL-17Fでは増加していなかったことが明らかとなった。一方内因性のトランスフォーミング増殖因子(TGF)- β 1活性化のためにSScの線維芽細胞におけるIL-17RAの発現は正常線維芽細胞と比較して有意に減少していた。第二に、IL-17Aは α 1(I)コラーゲンと結合組織増殖因子(CTGF)の蛋白発現を減少させたが、IL-17Fは減少させなかった。第三に、miR-129-5pは、強皮症線維芽細胞において抑制されているマイクロRNAの一つであるが、IL-17Aのために増加し α 1(I)コラーゲンの減少を媒介していた。

【結論】 IL-17シグナル伝達経路はmiR-129-5pの発現増加と α 1(I)コラーゲンの発現低下を介して線維化抑制効果を持つ可能性が示された。SSc線維芽細胞において、TGF- β 1による内因性活性化はコラーゲン産生を刺激している。同時にTGF- β 1はIL-17受容体のダウンレギュレーションによりIL-17シグナル伝達を阻害する。このことはまた過度のコラーゲン蓄積と組織の線維化に寄与する。

【考察】 TGF- β とIL-17Aからなるサイトカインネットワークによる線維化の新しい制御機構を明らかにすることは、この疾患の新規の治療手段の開発に役立つと考えられた。