

中嶋 泰治 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

全身性強皮症 (SSc) では線維芽細胞の活性化と細胞外マトリックスの異常蓄積が特徴的に認められる。インターロイキン (IL)-17 ファミリーの IL-17A と IL-17F は A 型インターロイキン 17 受容体 (IL-17RA) に結合すること、また、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ことが報告されている。しかし、SSc 発症における IL-17 の意義については不明である。本研究では、SSc 患者線維芽細胞を用い、SSc における細胞外マトリックス発現制御における IL-17 シグナル伝達経路の関与について検討を行った。

健常人と SSc 患者における IL-17A および IL-17F の血中濃度を測定したところ IL-17A の上昇が認められ、また SSc 患者皮膚組織における IL-17A mRNA の発現増加が認められた。一方、IL-17RA の発現は SSc 患者において減少していた。健常人由来線維芽細胞において TGF- β は Smad3 を介して IL-17RA の発現を減少させたが、SSc 患者線維芽細胞においては IL-17RA の発現は低下しており、TGF- β の添加はその発現に影響を及ぼさなかった。SSc 線維芽細胞における内因性 TGF- β の発現を siRNA を用いてノックダウンしたところ、IL-17RA の発現量は正常線維芽細胞のレベルにまで回復した。IL-17A は $\alpha 1(I)$ コラーゲンおよび結合組織増殖因子 (CTGF) の蛋白発現を減少させたが、IL-17F にはそのような作用は認められなかった。miR-129-5p は SSc 患者皮膚線維芽細胞において発現が低下しており、IL-17A は線維芽細胞における miR-129-5p の発現を増加させた。線維芽細胞における miR-129-5p mimic の投与は $\alpha 1(I)$ コラーゲンの発現レベルを減少させた。これらの結果から、SSc 線維芽細胞においては内因性 TGF- β の活性化による IL-17RA の発現減少のため IL-17 シグナル伝達が障害されており、CTGF の発現増加および miR-129-5p の発現低下を介したコラーゲンの発現増加が引き起こされている可能性が考えられた。

審査の過程において、IL-17A の血中濃度が高い SSc 患者の臨床的特徴、IL-17A と IL-17F の血中レベルの関連、IL-17 発現細胞、IL-17 の下流で作用する遺伝子、TGF- β レセプターの発現量、SSc の病型と IL-17 濃度の関連、miR-129-5p と他の microRNA との関連、IL-17 の種差、CTGF に着目した理由、血管内皮における IL-17R の発現、プレオマイシンによる強皮症発症のメカニズム、アクチノマイシンの作用機構、Smad3 が IL-17R の発現を低下させる機序等に関して質問がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、IL-17 シグナル伝達が miR-129-5p などを通じて線維化抑制作用を有しており、SSc においてはこの経路が TGF- β のため障害されている可能性を示したものである。SSc 成因における IL-17 シグナルの重要性を明らかにし、IL-17 シグナル伝達を標的とした新規治療法の開発の可能性について提唱した点で評価でき、学位の授与に値する。

審査委員長 病態生化学担当教授

山縣 和也