

中山 若菜 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

培養皮膚線維芽細胞におけるIL-23のI型コラーゲン発現に与える影響とその機序の検討および全身性強皮症における血清CD163濃度についての研究

(The study on the effect and mechanisms of interleukin-23 on type I collagen expression in cultured dermal fibroblasts and the significance of serum soluble CD163 levels in patients with systemic sclerosis)

全身性強皮症(Systemic sclerosis, SSc)は、皮膚および内臓諸臓器の線維化を引き起こす疾患である。コラーゲンなどの細胞外基質の異常蓄積が病態形成に関与しているが、その病因ははまだ不明である。インターロイキン(IL)-23はIL-12ファミリーに属するサイトカインであり、種々の自己免疫疾患の発症に関与していると考えられているが、SSc発症におけるIL-23の意義については不明である。本研究では、皮膚線維芽細胞におけるIL-23とI型コラーゲンの関与について検討を行った。また、SScの発症にマクロファージの活性化が関与している可能性が考えられる。そこでM2マクロファージのマーカーであるCD163のSScバイオマーカーとしての意義について検討を行った。

IL-23存在下で健常人皮膚線維芽細胞を培養したところ、I型コラーゲン蛋白の発現減少が認められたが、mRNAの発現レベルに変化は認められなかった。IL-23はI型コラーゲン蛋白の半減期に影響を及ぼさなかったことからmiRNAの関与について検討を加えた。その結果、IL-23刺激でI型コラーゲンを標的とするmiRNAであるmiR-4458の発現増加が認められた。また、SSc患者皮膚線維芽細胞におけるmiR-4458の発現は健常人皮膚線維芽細胞に比して増加していた。健常人線維芽細胞およびSSc患者線維芽細胞にmiR-4458 mimicを導入したところ、I型コラーゲン蛋白発現の低下が認められたが、miR-4458によるI型コラーゲン蛋白の抑制効果はSSc線維芽細胞において減弱していた。インヒビターを用いてmiR-4458の作用を阻害したところ、健常人線維芽細胞ではI型コラーゲン蛋白の発現に変化はなかったが、SSc患者線維芽細胞ではI型コラーゲン蛋白の発現増加が認められた。また、健常およびSSc線維芽細胞におけるIL-23レセプターの発現レベルについては差を認めなかった。以上の結果から、IL-23はmiR-4458を介してI型コラーゲン蛋白発現を負に制御しているが、SSc患者線維芽細胞においてはその抑制効果が減弱しているものと考えられた。また、SSc患者の血清CD163濃度は健常人と比較し有意に上昇しており、CD163濃度上昇群は肺高血圧を発症しやすい傾向が認められた。

審査の過程において、IL-23の血中濃度、IL-23の自己免疫反応における意義、コラーゲンによるIL-23のnegative feedbackの可能性、ユビキチン経路の関与、miR-4458に注目した理由、SScにおけるIL-23関与の特異性、IL-23によるmiR-4458発現制御機構、SSc線維芽細胞におけるTGF- β の関与、血中CD163の由来、SScにおいてM2マクロファージのマーカーが上昇する理由、CD163血中濃度の統計解析方法など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-23シグナルがmiR-4458を介し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障害されている可能性、また、CD163がSSc患者のバイオマーカーとなりうる可能性について示したものである。SSc成因におけるIL-23ならびにCD163血中濃度の重要性を明らかにし、これら分子を標的とした新規治療法やバイオマーカー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