

守屋 千賀子 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

培養ヒト皮膚線維芽細胞においてIL-13がマトリックスメタロプロテアーゼ発現に与える影響
およびその機序についての研究

(The study about the effect and mechanisms of Interleukin-13 on matrix metalloproteinase
expression in cultured normal human dermal fibroblasts)

Th2型サイトカインの1つであるインターロイキン(IL)-13はアトピー性皮膚炎、強皮症、乾癬、喘息、炎症性腸疾患、ホジキンリンパ腫など多くの疾患で発現亢進が報告されている。IL-13は線維芽細胞の増殖、コラーゲン生成を促進し、接着因子や線維芽細胞からの profibrotic cytokine 発現を増強する作用をもち、コラーゲンゲルの収縮にも関与すると考えられている。一方、アトピー性皮膚炎の病変部真皮の単核球や表皮樹状細胞ではIL-13発現が認められ、慢性病変では表皮肥厚とともにI型コラーゲンの増加による真皮の線維化が認められる。真皮の線維化はコラーゲンを含む細胞外マトリックス(ECM)の増加に他ならない。ECMはマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)と組織メタロプロテアーゼ阻害物質(TIMPs)のバランス維持により一定の状態を保持していると考えられている。これまでもIL-13はECM産生やMMP産生に関わり、組織の線維化に関連があると報告されているが不明な点も多い。本研究は、IL-13による真皮線維化のメカニズムを明らかにすることにより、アトピー性皮膚炎の病態に対する理解を深めることを目的とした。

cDNAマイクロアレイ法を用い、正常ヒト皮膚線維芽細胞においてIL-13の標的となるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)関連遺伝子を同定した。同定結果からIL-13刺激によって発現が抑制されたMMPの1つであるMMP-13に着目し研究を進めた。IL-13によってタンパク質およびmRNAレベルでMMP-13発現がどのように制御されているかを免疫ブロット法、リアルタイムPCR法で確認した。続いて、シグナル伝達経路を特異的阻害剤、siRNAを使って検討した。また、ELISA法でアトピー性皮膚炎患者血清のIL-13、MMP-13濃度を測定し、正常コントロール群と比較した。IL-13刺激によってMMP-13タンパク質およびmRNAの発現がともに抑制された。IL-13はプロテインキナーゼC(PKC)- δ 阻害剤の存在下ではMMP-13タンパク質の発現をより強く抑制し、PI3K/Akt阻害剤またはAkt3のsiRNA存在下では、MMP-13タンパク質の発現は増加した。アトピー性皮膚炎患者血清ではコントロール群に比べ、MMP-13濃度が有意に減少していたが、IL-13濃度については両者間で有意な差は見られなかった。

MMP-13の発現はIL-13存在下ではPI3K/Akt3経路によって負に制御され、PKC- δ 経路によって正に制御されていることが示唆された。IL-13は細胞外マトリックスの合成を促進するのみならず、分解をも抑制することで、アトピー性皮膚炎における真皮肥厚の形成に寄与していると考えられた。

審査では、アトピー性皮膚炎の治癒プロセス、対象アトピー性皮膚炎患者の病因別IL-13値の相違、IL-13産生細胞の特定、cDNAマイクロアレイの検索遺伝子とその有意差評価基準、MMP-13を研究対象とした根拠、MMP-13発現の転写調節機構、IL-13-MMP-13制御分子モデルの詳細と実際のアトピー性皮膚炎との対応、皮膚線維化疾患全般におけるIL-13-MMP-13制御分子モデルの位置づけ、IL-4のMMP-13発現制御への関与、PKC- δ の活性化の評価とその機能、PKC- δ の細胞内局在変化の蛍光染色像の解釈、IL-13とMMP-13を標的としたアトピー性皮膚炎治療への可能性、などについて質疑応答が行われ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本研究は、アトピー性皮膚炎病巣におけるIL-13の増加が、MMP-13の発現抑制を介して皮膚肥厚形成に働くことを示唆した基礎的研究であり、アトピー性皮膚炎の新たな治療戦略になる可能性を示した点で、学位に相応しいと評価された。

審査委員長 機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査結果

学位申請者名：守屋 千賀子

分野名またはコース名：皮膚機能病態学分野

学位論文題名：

培養ヒト皮膚線維芽細胞においてIL-13がマトリックスメタロプロテアーゼ発現に与える影響
およびその機序についての研究

(The study about the effect and mechanisms of Interleukin-13 on matrix metalloproteinase
expression in cultured normal human dermal fibroblasts)

指 導：

尹 浩信 教授

判 定 結 果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年2月9日

審査委員長 機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査委員 免疫識別学担当教授

西村 泰治

審査委員 分子病理学担当教授

山本 哲郎

審査委員 分子生理学担当教授

富澤 一仁