

氏 名	八 木 勇 紀
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 5 8 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 0 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Inflammatory responses induced by interleukin-17 family members in human colonic subepithelial myofibroblasts (ヒト大腸筋線維芽細胞におけるインターロイキン17ファミリー刺激による炎症誘導効果の検討)
審 査 委 員	主 査 教 授 田 中 俊 宏 副 査 教 授 小 笠 原 一 誠 副 査 教 授 岡 部 英 俊

論文内容要旨

※整理番号	563	(ふりがな) 氏名	やぎゆうき 八木勇紀
学位論文題目	Inflammatory Responses Induced by Interleukin-17 Family Members in Human Colonic Subepithelial Myofibroblasts (ヒト大腸筋線維芽細胞におけるインターロイキン 17 ファミリー刺激による炎症誘導効果の検討)		
<p>【目的】</p> <p>ヘルパーT 細胞はサイトカイン産生パターンから従来 Th1 細胞と Th2 細胞に分類され、さまざまな免疫応答や炎症生腸疾患を含めた炎症性疾患の病態が Th1 と Th2 の動態、バランスを中心に解析されてきた。しかし最近、Th1、Th2 と異なる IL-17 産生 T 細胞 (Th17) の存在が明らかとなっている。また慢性関節リウマチ、喘息、全身性エリテマトーデスや炎症生腸疾患にて IL-17 の発現が増強していることが報告されているがその詳しい機序に関しては不明な点が多い。今回我々はヒト大腸粘膜における IL-17 family の生理活性に関して、ヒト大腸筋線維芽細胞を用いて検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>(1) ヒト大腸粘膜より α-smooth muscle actin 陽性、vimentin 陽性のヒト大腸筋線維芽細胞を単離した。(2) IL-17A, B, C, D, E, F にてヒト大腸筋線維芽細胞を刺激し、培養上清中に産生された IL-6、IL-8、LIF、MMP-1、MMP-3 の濃度を ELISA 法にて測定した。(3) IL-17A あるいは IL-17F を IL-1β あるいは TNF-α と共刺激にてヒト大腸筋線維芽細胞を刺激し IL-6、IL-8、LIF、MMP-1、MMP-3 の濃度を ELISA 法にて測定した。(4) 同様に mRNA の発現について Northern Blot 法にて検討した。(5) IL-17A あるいは IL-17F 刺激下で MAP kinase の ERK、p38、JNK 発現を Western Blot 法にて検討した。また MAP kinase 阻害剤存在下でのタンパク濃度を ELISA 法にて測定した。(6) NF-κB 及び AP-1 の活性化を gel shift 法にて検討した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】

IL-17A あるいは IL-17F で刺激を行うと非刺激下と比較し IL-6、IL-8、LIF、MMP-1、MMP-3 の著明な産生増加を認めたが、IL-17B、C、D、E にはこのような作用はほとんど認められなかった。(2)このような IL-17F の効果は 1ng/ml より認められ、これらは濃度依存性に観察された。(3)IL-17F は、IL-1 β あるいは TNF- α の共刺激で IL-6、IL-8、LIF、MMP-1、MMP-3 のタンパク産生および mRNA 発現の増強を示し、その効果は特に TNF- α との共刺激において強く認めた。(3)IL-17A と同様に IL-17F 刺激で ERK、p-38、JNK といった MAP の kinase 活性化が誘導され、その効果に大きな差は認めなかった。またこれらの阻害剤を用いると有意な抑制効果を認めた。(4)IL-17A 刺激と同程度に IL-17F 刺激で NF- κ B 及び AP-1 の活性化を認めた。

【考察】

ヒト大腸筋線維芽細胞において IL-17family のうち 17A と 17F に炎症性サイトカインやメタロプロテアーゼを誘導する効果を認めた。これらの誘導には IL-17A 刺激と同様に ERK、p-38、JNK といった MAP kinase や NF- κ B、AP-1 といった転写因子が関与しているものと思われる。またこれらの誘導作用は 17A あるいは 17F 単独では炎症の中心と考えられる TNF- α や IL-1 β と比較すると作用は強くないが、TNF- α や IL-1 β が存在するとその作用は強力なものとなる。炎症性腸疾患患者の炎症粘膜において 17A の発現が亢進していることを我々は報告しており、IL-17A と同様に IL-17F が炎症性サイトカインとしての性格を有することがわかったことより、炎症性腸疾患の病態形成で 17F も重要な役割を担っているのではないかと考えられる。

【結論】

6つの IL-17 サブクラスの中なかでも、IL-17F は IL-17A と同様の刺激効果をしめした。IL-17F は 17A と同様にヒト大腸筋線維芽細胞に対して炎症性サイトカインやメタロプロテアーゼを誘導し、IBD の病態形成に関与していると考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	583	氏名	八木 勇紀
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>炎症性腸疾患を含めた自己免疫異常の関与する病態において Interleukin(IL)-17 の発現が増強していることが我々の報告を含め報告され、IL-17 が慢性炎症の病態形成に関与すると推察される。しかし、IL-17 には A から F までの 6 つのサブクラスからなり、IL-17A 以外に関しては詳細な検討はなされていない。本研究はヒト大腸筋線維芽細胞を用いて、IL-17 ファミリーの生理活性に関して検討したものである。</p> <p>IL-17F は IL-17A と同様な炎症性サイトカインとしての性格を有し、IL-6、IL-8、LIF、MMP-1、MMP-3 といった炎症性サイトカインやメタロプロテアーゼを誘導し、IBD の病態形成に関与していると考えられた。一方、IL-17B、C、D、E にはそのような作用は認めなかった。</p> <p>本研究成果は、炎症性腸疾患の病態形成における IL-17 ファミリーに関して重要な知見を与えたものであり、博士(医学)の学位授与に値すると評価された。</p>			
(平成 20 年 2 月 14 日)			