

(抄録表紙)

(甲)

学位論文抄録

培養皮膚線維芽細胞における IL-20 の I 型コラーゲン発現に与える影響とその機序についての研究

(The study of the affect and mechanisms of interleukin-20 on type I collagen expression in cultured dermal fibroblasts)

工藤 英郎

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻皮膚機能病態学

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

【目的】 インターロイキン (IL) -20 は IL-10 ファミリーに属するサイトカインであり、主に単球やケラチノサイトなどに発現し、様々なリウマチ性疾患の病態形成に関与している。しかし、細胞外マトリックス発現に与える影響や全身性強皮症の病態形成への関与については未だ解明されていない。本研究では、培養皮膚線維芽細胞における IL-20 の I 型コラーゲン発現への影響について検討し、SSc で見られる細胞外マトリックス調節異常に対する IL-20 シグナル伝達の関与を明らかにすることを目的とした。

【方法】 I 型コラーゲン、Fli1、IL-20、IL-20 受容体のタンパク質および mRNA の発現量を PCR アレイ、免疫ブロット法、免疫組織染色、酵素免疫測定法、リアルタイム PCR 法等を用いて分析した。

【結果】 PCR アレイの結果、IL-20 は培養皮膚線維芽細胞において $\alpha 2(I)$ コラーゲン (0.03-fold)、Smad3 (0.02-fold)、endoglin (0.03-fold) の発現を低下させた。IL-20 は Fli1 タンパクの発現 (about 2-fold) を誘導した。TGF- β 存在下や SSc 線維芽細胞においても IL-20 は Fli1 を誘導し、Smad3 や endoglin の発現も低下させ、より効率的にコラーゲンの発現を減少させることが示された。強皮症患者血清 IL-20 値は健常人と比較すると有意差はないものの低下し、強皮症関連病態患者群では有意に減少を認めた ($P < 0.005$)。さらに強皮症皮膚組織中では有意に IL-20 の発現が低下していた ($P < 0.001$)。IL-20 受容体は正常線維芽細胞と強皮症線維芽細胞でともに同程度の発現を認めた。さらに、我々はブレオマイシンによる皮膚線維化モデルマウスを用いて IL-20 の補充療法を行ったところ、線維化やそれに伴う皮膚肥厚が改善した。

【考察】 IL-20 は、Fli1 の誘導を介して基礎コラーゲンの転写を低減すると同時に Smad3 や endoglin の発現低下を誘導し、SSc 線維芽細胞における TGF- β の作用を抑制した。我々は IL-20 の発現が SSc の表皮において減少していることを見出した。これは Fli1 の発現低下を誘導し、SSc 線維芽細胞を活性化させ、コラーゲンの過剰発現に寄与している可能性がある。SSc 皮膚における IL-20 発現の減少は血管障害や線維化に寄与する可能性が示された。

【結論】 IL-20 発現低下を改善させることは強皮症の新しい治療につながる可能性がある。治療上の価値を確認するためには生体内において IL-20 やその受容体の機能や発現を今後、さらに検討していく必要がある。