

要約

CXCL17-mediated downregulation of type I collagen via MMP1 and miR-29 in skin fibroblasts possibly contributes to the fibrosis in systemic sclerosis

(全身性強皮症における、C-X-C motif chemokine ligand 17 (CXCL17)のMMP1とmiR-29を介したI型コラーゲン抑制作用の検討)

[目的] 全身性強皮症 (systemic sclerosis, SSc) は皮膚をはじめ様々な臓器に線維化を生じる膠原病として知られる。病因は不明だが、炎症、自己免疫反応、血管内皮障害によって線維芽細胞が活性化し、I型コラーゲンなどの細胞外マトリックス産生の亢進が引き起こされていると考えられている。この過剰な線維化には種々のサイトカインやケモカインが関わっているとされるが、我々は強皮症との関係がまだ明らかになっていない比較的新しいケモカインである Chemokine (C-X-C motif) ligands (CXCL17)に着目し、線維芽細胞が産生するI型コラーゲンに及ぼす影響を調べた。続いて、患者サンプル、強皮症モデルマウスを用いて強皮症患者における病態への関与を検討した。

[方法] 培養皮膚線維芽細胞をCXCL17で刺激し、I型コラーゲンや Matrix metalloproteinase 1 (MMP1), microRNA 29 (miR-29) の mRNA や蛋白量をそれぞれリアルタイム PCR 法、免疫ブロット法で評価した。細胞や皮膚、血清の miRNA 濃度はリアルタイム PCR 法で評価した。血清中の CXCL17 は ELISA 法で解析した。ブレオマイシン誘発強皮症マウスモデルの皮膚組織の解析には組織切片の HE 染色とコラーゲンアッセイ法を用いた。

[結果] 培養皮膚線維芽細胞をCXCL17で刺激すると mRNA および蛋白レベルでI型コラーゲンが低下した。さらに、CXCL17で刺激した細胞群ではMMP1とmiR-29が有意に増加しており、MMP1の増加にはMAPK経路が関与していることが示唆された。これまでの報告でMMP1およびmiR-29にはI型コラーゲンを抑制的に制御する作用があることがわかっており、CXCL17がI型コラーゲンを低下させる機序に関与していることが示された。強皮症患者の皮膚組織中のCXCL17 mRNAを解析したところ、健常人の皮膚と比較して強皮症患者の皮膚ではCXCL17 mRNAが低下していた。なお、血清中のCXCL17をELISA法で解析したところ、健常人と比較して全身性強皮症患者ではCXCL17が増加していたが、臨床症状との相関関係は見いだせなかった。ブレオマイシン誘発性の強皮症マウスモデルにCXCL17を局注したところ、皮膚の線維化を抑制する作用が確認できた。

[考察] 培養皮膚線維芽細胞ではCXCL17によるMMP1とmiR-29を介したI型コラーゲンの抑制作用が確認でき、強皮症モデルマウスではCXCL17の局注による線維化の抑制作用が確認できた。強皮症患者においては、皮膚組織中のCXCL17が低いことがI型コラーゲンの蓄積・皮膚の線維化に関与していると考えられた。

[結論] CXCL17、miRNA、MMPがコラーゲンを制御する機序の詳細な検討は強皮症の病態解明、治療開発の一助になると考える。