

## 論文の内容の要旨

論文題目 全身性強皮症における IL-31 の役割の検討

氏名 久住 藍

全身性強皮症は皮膚と内臓諸臓器の線維化を特徴とする原因不明の自己免疫疾患である。全身性強皮症患者ではさまざまな免疫異常が見られるが、中でも T 細胞の活性化およびサイトカイン産生能の偏倚は、全身性強皮症の線維化に深く関与する重要な免疫異常と考えられている。全身性強皮症患者の皮膚や末梢血中の T 細胞では活性化マーカーの上昇が見られる他、これらの T 細胞は T helper (Th) 2 系に偏倚しており、interleukin (IL)-4 や IL-13 といった Th2 系サイトカインを介して線維芽細胞におけるコラーゲンの産生を促進することが報告されている。また、全身性強皮症の皮膚や末梢血では IL-6 の発現が上昇しているが、IL-6 も IL-4 等と同様に、線維芽細胞におけるコラーゲンの産生を誘導するとともに、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞の IL-4 産生 Th2 細胞への分化を促し、全身性強皮症における Th2 偏倚に重要な役割を果たすことが見出されている。

IL-31 は IL-6 サイトカインファミリーに属するサイトカインで、そのシグナルは IL-31 receptor A (IL-31RA) と oncostatin M receptor から構成される IL-31 受容体を介して細胞内に伝達される。IL-31 は、アトピー性皮膚炎や気管支喘息、皮膚 T 細胞性リンパ腫等、Th2 系優位の疾患で発現の上昇と病態への関与が報告されてきた。特にアトピー性皮膚炎では、IL-31 と IL-31RA との結合を競合的に阻害することで IL-31 の生物学的作用を抑制する抗 IL-31RA ヒト化モノクローナル抗体である nemolizumab が第 II 相試験において皮疹の改善を示したことから、IL-31/IL-31RA 軸が新たな治療標的として注目されている。一方で近年、B 型肝炎による肝硬変患者において血清 IL-31 濃度が肝臓の線維化の重症度と相関する等、IL-31 が線維化に関与している可能性が報告されている。以上の背景を踏まえ、全身性強皮症における IL-31 の役割について、その主要な病態である線維化と Th2 偏倚に着目して検討を行った。

まず、全身性強皮症患者の血清 IL-31 濃度を ELISA 法で測定し、臨床症状および血清 IL-4, IL-6, IL-13 濃度との関連を検討したところ、全身性強皮症患者では健常人と比較して血清 IL-31 濃度が有意に上昇していた。中でも、皮膚硬化の範囲が広く内臓病変がより重篤なびまん皮膚硬化型全身性強皮症患者では、皮膚硬化や内臓病変が比較的軽度である限局皮膚硬化型全身性強皮症患者と比べ、血清 IL-31 濃度がより上昇していた。さらに、血清 IL-31 濃度が高い全身性強皮症患者では、血清 IL-31 濃度が低い全身性強皮症患者と比較して、皮膚硬化および肺線維化がより重症であったことから、IL-31 と線維化との関連が示唆された。さらに血清 IL-31 濃度が高い全身性強皮症患者では、血清 IL-4, IL-6, IL-13 濃度がいずれも高い傾向があり、IL-31 が Th2 系サイトカインと関連する可能性が示された。

続いて、免疫組織化学染色および real-time PCR を用いて、全身性強皮症の病変部皮膚

における IL-31 と IL-31RA の発現および局在について検討を行った。全身性強皮症の病変部皮膚では IL-31 と IL-31RA の発現が上昇しており、特に線維芽細胞において両者の発現の亢進が見られた。全身性強皮症の皮膚線維芽細胞では、皮膚の主要な細胞外マトリックスである I 型コラーゲンの産生および、I 型コラーゲンをエンコードする COL1A1 および COL1A2 の発現の上昇が見られるが、IL-31 は、全身性強皮症の皮膚線維芽細胞における I 型コラーゲンの産生と COL1A1, COL1A2 の発現を用量依存的に上昇させた。さらに、全身性強皮症の線維芽細胞で発現が上昇し、Th2 系の免疫反応を促進することが知られている IL-6, IL-33, CCL2 の発現についても、IL-31 の刺激により全身性強皮症の皮膚線維芽細胞での発現が上昇した。以上より、全身性強皮症の皮膚線維芽細胞では IL-31 および IL-31RA の発現が上昇し、コラーゲンの産生を促進することで線維化を誘導するとともに、Th2 系の免疫反応を促進するサイトカインの発現を上昇させることで、Th2 偏倚を促進させている可能性が示された。

さらに、IL-31 が生体内において全身性強皮症の病態に与える影響を調べるため、全身性強皮症の線維化と免疫異常を呈するモデルとして広く用いられているブレオマイシン (bleomycin; BLM) 誘発強皮症モデルマウスを用いた検討を行った。まず、BLM 誘発強皮症モデルマウスに IL-31 を投与したところ、皮膚および肺の線維化が促進されるとともに、皮膚・肺における IL-4, IL-6, IL-10, Transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 の発現が上昇し、脾臓における Th2 細胞の割合が増加し、血清 IL-4 および IL-6 濃度が上昇した。このことから、IL-31 は BLM 誘発強皮症モデルマウスの線維化および Th2 偏倚を促進することが見出された。

以上をまとめると、本研究では、全身性強皮症における IL-31 の役割を解明するためブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスを用いて、IL-31 が同マウスの線維化と Th2 偏倚を促進することを見出した。さらに全身性強皮症の病態形成機序の一つとして、IL-31 が皮膚線維芽細胞に作用し、コラーゲンの産生を促進し線維化を誘導するとともに、Th2 系の免疫応答を促進するサイトカインの発現を上昇させることで Th2 偏倚を増強することを明らかにした。