

論文の内容の要旨

論文題目 強皮症の進展に対する IL-21/IL-17RA 軸の役割の検討

氏名 深山 麻衣子

全身性強皮症 (systemic sclerosis: SSc) は皮膚や臓器の線維化、血管障害、免疫異常の 3 徴候を特徴とする自己免疫疾患である。その発症メカニズムは未だ不明であり、遺伝的要因と環境要因が複雑に絡み合いながらその病態を形成していると考えられている。近年 Th17 という比較的新しく発見されたヘルパー T 細胞サブセットのひとつが、様々な自己免疫疾患に関与していることが見出されている。SSc においても例外ではなく、Th17 が病態形成に強く影響していることが示唆されているが、その働きについて明確には分かっていない。Th17 が産生するサイトカインの中で、最も強く炎症を引き起こす作用を持つのは interleukin (IL)-17A である。本研究では、IL-17A と SSc の関連、および IL-17A の主要な受容体である IL-17RA の役割について検討した。

本研究において、血中 IL-17A は SSc 患者で健常人と比較して過剰産生されており、その濃度は皮膚や肺の線維化病変、および血管障害の程度と相関していた。同時に、IL-17A の主たる受容体である IL-17RA は、皮膚硬化と肺線維症を伴う、線維化病変の強い患者真皮において発現が亢進していた。一方で、SSc 患者皮膚から得られた皮膚線維芽細胞には IL-17RA の発現は認められなかった。この結果は健常人皮膚線維芽細胞でも同様であった。線維芽細胞における IL-17RA 発現のメカニズムは未だ十分に検討されていないが、CD4⁺ T 細胞では IL-21 が IL-17RA 発現を誘導することが示されている。そこで皮膚線維芽細胞を IL-21 で刺激したとこ

ろ、IL-17RA は SSc 患者皮膚線維芽細胞において健常人と比較して有意に亢進することが示された。さらに IL-21 の SSc 患者皮膚線維芽細胞に対する IL-17RA 発現増強には、細胞内シグナル伝達経路として主に ERK1/2-MEK1/2 を介しており、同じ RAS pathway を構成する p38MAPK や PI3K の関与は少ないことが western blotting 法を用いたリン酸化蛋白の検討によって示唆された。実際、SSc 患者皮膚線維芽細胞を IL-21 と IL-17A の両方で刺激を行うことにより、膠原線維の産生亢進が認められ、MEK1/2 のリン酸化を阻害することでこの亢進は抑制されることも示された。

次に我々は SSc における IL-21 の役割を検討した。IL-17A と同様に、IL-21 と自己免疫性疾患についても近年盛んに研究が進められているが、SSc についての詳細な検討はほぼない。IL-21 は濾胞 T 細胞や Th17 から産生された後、再度これらの細胞に働きかけ、自己増殖や IL-17A 産生を誘導することが知られている。今回の検討では、IL-21 は IL-17A と同様に SSc 患者血清中において増加しており、その濃度は線維化と血管障害の程度と相関していることが示された。これらの相関は血中 IL-17A が示した病勢との相関と一致しており、血清 IL-21 濃度と血清 IL-17 濃度の相関を検討したところ、有意な正の相関を認めた。以上のことから、血清中の IL-21 は IL-17RA の発現を亢進させるだけでなく、IL-17A 産生を促している可能性が考察された。

IL-21 の受容体である IL-21R の発現は、IL-17RA の際と同様に線維化病変の強い SSc 患者真皮で発現が亢進していた。一方で、皮膚線維芽細胞における IL-21R の発現は、SSc 患者と

健常人の間に有意差を認めなかった。次に、IL-21 刺激による皮膚線維芽細胞の反応性について検討を行った。SSc 患者皮膚線維芽細胞では、健常人皮膚線維芽細胞と比べ、IL-21 刺激によって誘導される JAK1/JAK3 のリン酸化が亢進しており、IL-17RA の発現も増加していることが見出された。さらに、JAK1、JAK3 阻害剤投与下の IL-21 刺激では、IL-17RA の発現は抑制された。このことから、SSc 患者で過剰に産生されている IL-21 は、細胞内シグナル伝達経路として JAK1 と JAK3 を介して、線維芽細胞に IL-17RA の発現亢進を誘導していると考えられた。

最後に SSc の動物モデルである、ブレオマイシン誘発 SSc モデル(BLM-SSc)マウスを用いて、IL-17A と IL-21 の役割を検討した。BLM-SSc マウスでは皮膚および肺の線維化が認められるが、IL-17RA あるいは IL-21 に対する中和抗体は、これらの線維化を抑制した。さらに抗 IL-17RA 抗体と抗 IL-21 抗体の同時投与は、それぞれを単独で投与したときと同程度の線維化抑制効果を示した。IL-17A と IL-21、両者の同時抑制が相乗効果をもたらさなかったことから、この 2 つのサイトカインは、多数存在すると考えられる線維化機序のうち、一連の軸の中で機能していることが考察された。

SSc には未だ疾患改善薬とよべるほどの治療法はなく、このことは SSc を今や自己免疫疾患の中でも最も予後の悪い疾患の一つたらしめている。本研究は、SSc の病態において IL-17A や IL-21、あるいは ERK-MEK、JAK1/3 などの細胞内シグナル伝達物質が重要な役割を持つことを見出し、これらが SSc の新規治療ターゲットになり得ることを示唆している。