

## 学位論文抄録

培養ヒト皮膚線維芽細胞においてIL-13がマトリックスメタロ  
プロテアーゼ発現に与える影響およびその機序についての研究  
(The study about the effect and mechanisms of Interleukin-13 on matrix  
metalloproteinase expression in cultured normal human dermal fibroblasts)

守屋 千賀子

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科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機能病態学

## 学位論文抄録

[目的] Th2 型サイトカインの1つであるインターロイキン (IL) -13 はアトピー性皮膚炎、強皮症、乾癬、喘息、炎症性腸疾患、ホジキンリンパ腫など多くの疾患で発現亢進が報告されている。IL-13 は線維芽細胞の増殖、コラーゲン生成を促進し、接着因子や線維芽細胞からの profibrotic cytokine 発現を増強する作用をもち、コラーゲンゲルの収縮にも関与すると考えられている。一方、アトピー性皮膚炎の病変部真皮の単核球や表皮樹状細胞では IL-13 発現が認められ、慢性病変では表皮肥厚とともにⅠ型コラーゲンの増加による真皮の線維化が認められる。真皮の線維化はコラーゲンを含む細胞外マトリックス (ECM) の増加に他ならない。ECM はマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) と組織メタロプロテアーゼ阻害物質 (TIMPs) のバランス維持により一定の状態を保持している。IL-13 は ECM 産生や MMP 産生に関わり、組織の線維化に関連があると報告されている。本研究では、IL-13 による真皮線維化のメカニズムを明らかにすることで、アトピー性皮膚炎の病態に対する理解を深めることを目的とした。

[方法] cDNA マイクロアレイ法を用い、正常ヒト皮膚線維芽細胞において IL-13 の標的となるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 関連遺伝子を同定した。同定結果から IL-13 刺激によって発現が抑制された MMP の1つである MMP-13 に着目し研究をすすめた。IL-13 によってタンパクレベル、mRNA レベルで MMP-13 発現がどのように制御されているかを免疫プロット法、リアルタイム PCR 法で確認した。続いて、シグナル伝達経路を特異的阻害剤、siRNA を使って検討した。また、ELISA 法でアトピー性皮膚炎患者血清の IL-13、MMP-13 濃度を測定し、正常コントロール群と比較、検討した。

[結果] IL-13 刺激によって MMP-13 タンパク、mRNA 発現ともに抑制された。IL-13 はプロテインキナーゼ C (PKC)- $\delta$  阻害剤の存在下では MMP-13 タンパクをより効果的に抑制し、PI3K/Akt 阻害剤または Akt3 の siRNA 存在下では MMP-13 タンパク発現を増加させた。アトピー性皮膚炎患者血清ではコントロール群に比べ、有意に MMP-13 濃度が低下していたが、IL-13 の濃度については両者間で有意な差は見られなかった。

[考察] MMP-13 の発現は IL-13 存在下では PI3K/Akt3 経路によって負に制御され、PKC- $\delta$  経路によって正に制御されていることが示唆された。IL-13 は細胞外マトリックスの合成のみならず、分解をも抑制することで、アトピー性皮膚炎における真皮肥厚の形成に寄与していると考えられた。

[結論] IL-13 刺激を抑制することはアトピー性皮膚炎の新しい治療戦略になると考えられる。