

## 学位論文抄録

培養皮膚線維芽細胞におけるIL-23のI型コラーゲン発現に与える影響と  
その機序の検討および

全身性強皮症における血清CD163濃度についての研究

(The study on the effect and mechanisms of interleukin-23 on type I collagen expression in  
cultured dermal fibroblasts and the significance of serum soluble CD163 levels  
in patients with systemic sclerosis)

中山若菜

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

2013年3月

## 学位論文抄録

【目的】全身性強皮症(Systemic sclerosis, SSc)は、皮膚および肺、腎臓、消化管、心臓をはじめとする内臓諸臓器の線維化を引き起こす疾患である。血管障害や免疫異常、炎症などにより線維芽細胞の活性化を引き起こし、主にコラーゲンなどの細胞外基質の代謝異常などが病態形成に関与していると考えられているが、その病因はいまだ不明である。インターロイキン (IL) -23 は IL-12 ファミリーに属する。IL-17、IL-17F、IL-22、TNF- $\alpha$  を含む炎症性サイトカインを産生分泌する Th17 細胞の生存と増殖に関わり、自己免疫疾患の発症の中心的な役割を担っていると考えられている。本研究では皮膚線維芽細胞における IL-23 と I 型コラーゲンの関与について検討し、その制御におけるマイクロ RNA(miRNA)の役割について検討した。また、SSc にはマクロファージの活性化が関与していると考えられ、M2 マクロファージのマーカーである CD163 の血清濃度をバイオマーカーとしての有用性を検討するために測定した。

【方法】細胞外マトリックス関連遺伝子の発現は PCR アレイを用いて測定した。培養皮膚線維芽細胞における I 型コラーゲン、IL-23 受容体の発現は免疫ブロット法で評価した。細胞の miRNA 濃度はリアルタイム PCR 法で評価した。IL-23 シグナル伝達経路を特異的阻害剤、mimic を使って検討した。また、ELISA 法で SSc 患者血清の CD163 濃度を測定し、正常コントロール群と比較、検討した。

【結果】PCR アレイの結果、IL-23 は細胞外マトリックス関連遺伝子を変化させなかった。しかし、健常人培養皮膚線維芽細胞における I 型コラーゲン蛋白の発現は IL-23 刺激により減少した。IL-23 シグナルは転写後レベルで I 型コラーゲン蛋白の発現を抑制しており、miR-4458 の関与が示唆された。SSc 患者の血清 CD163 濃度は健常人と比較し有意に上昇していた。また、血清 CD163 濃度上昇群は肺高血圧を発症しやすい傾向にあった。

【考察】I 型コラーゲン蛋白の発現は IL-23 存在下では負に制御されており、線維化抑制作用があることが示唆された。このシグナル経路には miR-4458 が関与しているが、SSc 培養皮膚線維芽細胞では miR-4458 の I 型コラーゲン蛋白抑制作用が機能しておらず線維化が維持されると考えられた。SSc 患者における血清 CD163 濃度上昇群は肺高血圧症を認め、重症であるために早期に病院を受診する症例が多いことを示した。

【結論】SSc における IL23、miRNA、CD163 の詳細な検討は、病態解明の一助になりえると考えられた。