

審査論文提出者氏名

正田哲雄

【背景】

ペリオスチンは、約 90kDa の細胞外基質蛋白質の一つであり、IL-4/IL-13 や TGF- β によって刺激された上皮細胞や線維芽細胞から産生されることが知られている。喘息患者の肥厚した基底膜、あるいはアトピー性皮膚炎(AD)患者の真皮組織に沈着を認め、組織リモデリングへの関与が報告されて以降、アレルギー疾患の病態に深く関与する分子として注目されている。リモデリングへの関与に加えて、ペリオスチンは血中での検出が可能であり新規バイオマーカーとしての可能性が指摘されている。特に血中ペリオスチン値はステロイド抵抗性喘息患者に対する抗 IL-13 抗体治療の効果を予測する指標となり得ること(N Engl J Med 2011)から、重症喘息の新規バイオマーカーとして期待されている。また、最近では、AD において、真皮内に沈着するペリオスチンが TSLP を誘導し、炎症の慢性化に寄与すると報告されている(JCI 2013)。病態形成やバイオマーカーとしての役割が明らかになる一方で、気道・皮膚組織におけるペリオスチン合成機序や、ステロイド薬の効果には不明な点が多く残されている。これまでの報告では、気道上皮細胞からのペリオスチン産生はステロイド薬により顕著に抑制される。しかし、この実験的事実はペリオスチンの喘息病態形成やバイオマーカーとしての臨床的な役割を説明するには不十分で整合性を欠いている。そこで本研究では、上皮細胞以外の気道・皮膚組織構成細胞におけるペリオスチン産生とそれに対するステロイド薬の効果を検討した。

【方法】

正常ヒト肺・皮膚由来の線維芽細胞および微小血管内皮細胞を 100 nM Dexamethasone (DEX)の存在下および非存在下に、10 ng/ml の IL-4、IL-13 または TGF- β を添加した。刺激開始後 48 時間までのペリオスチン mRNA 発現変化を qPCR で、培養上清中のペリオスチン濃度を ELISA で測定した。

【結果】

線維芽細胞、微小血管内皮細胞ともに IL-4 または IL-13 添加により同程度のペリオスチン産生が認められた。線維芽細胞によるペリオスチン産生は DEX により完全に抑制されたが、微小血管内皮細胞によるペリオスチン産生は DEX の同時処理により相乗的に増強された。TGF- β 添加の場合、線維芽細胞では Th2 サイトカインと同程度のペリオスチン産生が認められたが、DEX は TGF- β による線維芽細胞のペリオスチン産生は抑制しなかった。微小血管内皮細胞は TGF- β 添加によるペリオスチン産生が認められなかった。この現象は肺の組織構成細胞だけでなく、皮膚の組織構成細胞においても再現できた。また、ELISA の結果と、リアルタイム PCR の結果は完全に一致していた。

【考察】

これまで Th2 サイトカインによって誘導されるペリオスチンの主な産生細胞は線維芽細胞であると考えられてきた。しかし、本研究でペリオスチンを産生する能力において *in vitro* での Th2 サイトカイン環境下では、微小血管内皮細胞は線維芽細胞に匹敵することを初めて示すことができた。肺の上皮下組織、皮膚の真皮組織では、線維芽細胞と同様に微小血管内皮細胞もペリオスチンの重要な産生源の可能性がある。IL-4/IL-13 による微小血管内皮細胞からのペリオスチンならびに TGF- β による線維芽細胞からのペリオスチンが、上皮下・真皮組織におけるステロイド抵抗性の線維化をもたらし、アレルギー性炎症の慢性化に重要な役割を果たしていることが示唆された。

【結論】

この結果は、組織細胞の種類、あるいは刺激の違いによりペリオスチン産生に対するステロイド薬の効果が多様であることを示す重要な知見である。

本論文は、ペリオスチンが上皮下・真皮組織におけるステロイド抵抗性の線維化に関与し、アレルギー性炎症の慢性化に重要な役割を果たしている可能性を示し、学位を授与するに十分な価値のある論文と判定した。