

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(上原顕仁) 印

(学位論文のタイトル)

Mechanistic insight into the norepinephrine-induced fibrosis in systemic sclerosis

(強皮症の皮膚線維化におけるノルエピネフリンの役割)

(学位論文の要旨)

全身性強皮症は、皮膚および内臓臓器の線維化、血管障害、免疫異常を特徴とする発症機序不明の全身性疾患である。皮膚硬化は皮膚の真皮内に存在する線維芽細胞からの過剰な膠原線維の産生が関与している。この線維化は、皮膚だけではなく、全身臓器（肺、血管、心臓など）にも生じ、様々な合併症を引き起こす。強皮症のほとんどの症例はレイノー現象を初発症状としている。レイノー現象は、手指の小動脈の攣縮（一過性収縮）が起こり、末端部が一過性に虚血になり、手指の色調が発作的に変化する現象である。寒冷刺激や精神的ストレスによって、末梢神経から放出されるノルエピネフリンが、血管の収縮を引き起こすことが原因の一つと考えられている。

このように、強皮症の血管障害（特にレイノー現象）とノルエピネフリンとの関係については知られているが、強皮症の皮膚線維化におけるノルエピネフリンの役割は明らかになっていない。そこで、本研究では、強皮症の皮膚硬化（線維化）におけるノルエピネフリンの役割を解明することを目的とした。

我々は、皮膚の線維化に関わる因子として、IL-6に注目した。IL-6は、強皮症の皮膚硬化や病勢を反映することが知られている。強皮症患者の血清、皮膚組織におけるIL-6発現量は、正常人より増加しており、特に早期の強皮症において上昇する。培養線維芽細胞では、強皮症由来線維芽細胞は、正常由来よりIL-6の発現が多く、IL-6は、線維芽細胞の分化、増殖を誘導し、線維化を亢進させると考えられている。

IL-6は可溶性IL-6受容体と結合し、複合体を形成し、線維芽細胞上のgp130に結合するとSTAT3がリン酸化され、I型コラーゲン遺伝子の転写が誘導される。抗IL-6受容体抗体のトシリズマブは、関節リウマチに高い有効性を持ち、保険適応を有している。最近では強皮症の皮膚硬化に対して奏効することがPhase II臨床試験で示され、現在Phase III臨床試験が進行中である。皮膚線維芽細胞からのIL-6産生を誘導するものとして、IL-1, PDGF, TNF- α やCD154とCD40の結合が知られているがノルエピネフリンについては知られていない。そこで、強皮症の線維化に関与するIL-6について、健常人及び強皮症患者由来の皮膚線維芽細胞を用いて検討を開始した。

ノルエピネフリン刺激によって線維芽細胞から、濃度、時間依存性にIL-6産生がみられ、強皮症由来線維芽細胞では、正常由来と比べてIL-6産生が亢進していた。また、 α アドレナリン受容体作動薬であるオキシメタゾリン刺激ではIL-6産生亢進はみられず、 β 受容体作動薬であるイソプロテレノール刺激ではIL-6産生亢進がみられたことや、 β 受容体阻害剤であるプロプラノロール処理によってノルエピネフリンによるIL-6産生が抑制されたことより、ノルエピネフリン刺激によるIL-6産生は、主に β 受容体を介することが示唆された。正常人と強皮症患者由来線維芽細胞において、アドレナリン受容体の発現量に差はみられなかった。また、細胞内シグナルについて検討を行い、ノルエピネフリンは β アドレナリン受容体を介してp38のリン酸化を亢進させ、IL-6産生を誘導することを明らかにした。また、p38の阻害剤であるSB203580やsiRNA法によるp38の発現抑制によって、ノルエピネフリンによるIL-6の産生が抑制された。

エンドセリン-1は強皮症患者で発現が高く、線維化を亢進させることが知られている。そこでエンドセリン-1との関係について検討した結果、強皮症由来線維芽細胞において、ノルエピネフリン刺激によるIL-6産生は、エンドセリン-1刺激によって相加効果を示した。ノルエピネフリンと可溶性IL-6受容体による刺激によって、線維芽細胞からのI型コラーゲンの産生が増加することも明らかにした。ノルエピネフリン刺激によって、線維芽細胞の増殖能は亢進し、特に、強皮症由来線維芽細胞では、正常由来より亢進していた。

以上の結果より、ノルエピネフリンが線維芽細胞上の β 受容体と結合し、p38のチロシンリン酸化を介してIL-6産生や、増殖能の増加、I型コラーゲンの産生増加を引き起こすことと、これらの反応が強皮症由来線維芽細胞では亢進することを明らかにし、ノルエピネフリンが強皮症の線維化に関与することが示唆された。また、 β 受容体阻害剤であるプロプラノロール処理や、p38の阻害剤であるSB203580によってノルエピネフリンによるIL-6産生およびI型コラーゲン産生が抑制されたことより、プロプラノロールやSB203580が強皮症の線維化の治療に応用できる可能性が示唆された。

これらの結果より、寒冷やストレスを防ぐことが末梢血管障害の予防だけではなく、皮膚硬化の予防にもつながることや、強皮症の皮膚硬化が寒冷刺激を受けやすい四肢末端より始まる原因としてこれらの機序が関与する可能性が示唆された。