京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	本 澤 有 介
論文題目	Involvement of interleukin-17A-induced expression of heat shock protein 47 in intestinal fibrosis in Crohn's disease （インターロイキン17Aによって誘導される熱ショック蛋白質47はクローン病腸管線維化に関与する）		

（論文内容の要旨）

クローン病（Crohn's disease,以下 CD）は慢性腸管炎症をきたす原因不明の疾患である。CDにおける慢性炎症は腸管線維化による腸管狭窄を引き起こし、多くの場合外科的治療が必要となる。しかしながら、CDにおける腸管線維化の発症メカニズムについては不明な点が多い。線維化にはⅠ型コラーゲンを主とした細胞外マトリックスが関与していることが明らかとなっている。加えて、このⅠ型コラーゲンの過剰蓄積が腸管線維化に関与し、狭窄の原因となる。

熱ショック蛋白質４７（Heat shock protein 47,以下 HSP47）は小胞体に局在するコラーゲン特異的な分子シャペロンである。このストレス蛋白質は正常なコラーゲン産生に必須であるが、多くの線維化疾患において強く誘導される。しかしながら、クローン病腸管線維化おける HSP47 の役割についての検討はなされていない。

炎症性腸疾患（Inflammatory bowel disease,以下 IBD）患者の手術検体より腸管組織を採取し、組織中のⅠ型コラーゲンを測定したところ CD 患者の炎症部位で有意にⅠ型コラーゲン量が増加していた。さらに、同検体より mRNA を抽出し、Ⅰ型コラーゲン、HSP47、各種サイトカインの発現を検討したところ CD 炎症部位でⅠ型コラーゲン、HSP47、インターロイキン 17A（Interleukin-17A,以下 IL-17A）の発現上昇を認めた。同様の検体を用いた免疫染色においてはコラーゲン産生細胞である腸管筋線維芽細胞に一致して HSP47 陽性細胞が CD 炎症部位で増加し、また腸管 T 細胞に一致して IL-17A 陽性細胞の増加が確認された。これらの結果より、CD 炎症部位ではⅠ型コラーゲンが HSP47 と共に増加しており、炎症性サイトカインである IL-17A が増加していることが明らかとなった。

次にヒト腸管筋線維芽細胞株である CCD-18Co 細胞を用いて IL-17A 刺激による HSP47 およびⅠ型コラーゲンの発現を検討した。IL-17A 刺激により HSP47、Ⅰ型コラーゲンの発現上昇を認めた。さらに HSP47shRNA により HSP47 をノックダウンしたところ IL-17A 刺激によるⅠ型コラーゲンの産生が抑えられた。これらの結果より、Ⅰ型コラーゲンの産生増加には IL-17A 刺激により誘導された HSP47 が関与していることが考えられた。また、シグナル伝達阻害剤を用いた IL-17A のシグナル解析では c-Jun N-terminal kinase（JNK）のシグナル阻害にて HSP47 およびⅠ型コラーゲンの産生が抑えられた。

最後に IBD 患者検体より単離した腸管筋線維芽細胞を用いて IL-17A 刺激を行ったところ、細胞株での結果と同様に HSP47、Ⅰ型コラーゲンの発現上昇を認めた。また、IBD 腸管炎症部位より単離した腸管筋線維芽細胞では非炎症部位および正常腸管より単離した腸管筋線維芽細胞に比較して有意に IL-17A 刺激による HSP47 およびⅠ型コラーゲンの産生増強を認めた。

以上よりインターロイキン17Aによって誘導される熱ショック蛋白質47はクローン病腸管線維化に関与することが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

クローン病（CD）腸管線維化のメカニズムについては不明な点が多いが、原因の一つとしてⅠ型コラーゲンの過剰蓄積が関与しているとされている。申請者らは小胞体に局在するコラーゲン特異的な分子シャペロンである熱ショック蛋白質 47（HSP47）に着目し、CD 腸管線維化における HSP47 の役割を検討した。

CD 腸管炎症部位ではⅠ型コラーゲン、HSP47、インターロイキン 17A（IL-17A）の mRNA 発現上昇を認めた。さらに同部位ではコラーゲン産生細胞である腸管筋線維芽細胞に一致して HSP47 陽性細胞が、腸管 T 細胞に一致して IL-17A 陽性細胞の増加が確認された。

ヒト腸管筋線維芽細胞株および患者検体より単離した腸管筋線維芽細胞への IL-17A 刺激後に HSP47、Ⅰ型コラーゲンの蛋白発現が上昇した。HSP47shRNA による HSP47 のノックダウンは IL-17A 刺激によるⅠ型コラーゲンの産生を抑制した。以上より IL-17A により誘導される HSP47 は CD 腸管線維化に関与することが示唆された。

以上の研究は、CD 腸管線維化における IL-17A と HSP47 の役割の解明に貢献し、腸管線維化研究の進展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成２６年６月２６日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降