



Toll-like receptor-mediated airway IL-17C enhances epithelial host defense in an autocrine/paracrine manner

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2015-05-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 草ヶ谷, 英樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2803

博士(医学) 草ヶ谷 英樹

論文題目

Toll-like receptor-mediated airway IL-17C enhances epithelial host defense in an autocrine/paracrine manner

(Toll 様受容体を介して誘導された気道の IL-17C は、自己分泌的に上皮の宿主防御を増強する)

論文の内容の要旨

[はじめに]

IL-17 は IL-17A から F の 6 つのファミリー分子から構成される。IL-17A は広く研究されており、その主な産生細胞はヘルパーT (Th) 細胞サブセットの Th17 細胞である。IL-17A は線維芽細胞、上皮細胞などに作用し、炎症性サイトカイン、ケモカイン産生を誘導し、好中球遊走を介した感染防御や自己免疫性疾患の病態形成に関与している。

一方 IL-17C は近年注目されている IL-17 ファミリーの一つである。IL-17C の主な産生細胞は上皮細胞であり、上皮由来サイトカインの一つとして自然免疫系への関与が示唆されているが、生体内での機能や発現制御機構は未解明な点が多い。IL-17C の特異的受容体は IL-17RA/RE ヘテロダイマーであるが、最近の研究で IL-17RE は皮膚、腸管、肺などの上皮性組織に強く発現し、IL-17C は腸管上皮やケラチノサイトにおいて炎症性サイトカイン、ケモカインを誘導することが報告された。また動物モデルにおいて IL-17C は腸管感染に防御的な役割を示すことが示唆されている。IL-17C と自然免疫の関連においては、Toll-like receptor (TLR) のリガンドである peptidoglycan や flagellin が、腸管上皮細胞における IL-17C 発現を誘導することが報告され、IL-17C は前述のごとく腸管上皮に作用することから、自己分泌メカニズムにより腸管感染に防御的に関わることを示唆されている。

このように IL-17C は皮膚や腸管上皮において自然免疫応答や感染防御に深く関与することが報告されているが、呼吸器病態への IL-17C の関与を示した研究は少なく、IL-17C の気道生体防御への関与や気道上皮に対する機能、気道上皮における IL-17C 発現制御メカニズムを示した報告は殆どみられない。本研究では気道生体防御における IL-17C の役割と気道上皮における IL-17C 発現制御のメカニズムを解析することを目的とした。

[材料ならびに方法]

正常ヒト気管上皮初代培養細胞を種々の TLR リガンドで刺激し、IL-17C 発現を real-time PCR 法、ELISA 法で測定した。細胞内シグナル伝達に関して TLR3/TRIF/NF- κ B 経路に着目し、特異的経路阻害剤(TRIF 阻害タンパク、I κ B- α リン酸化阻害剤、NF- κ B 活性化阻害剤)、NF- κ B p65-siRNA が IL-17C や human β -defensin (hBD) 2、colony-stimulating factor (CSF) 3、S100A12 などの生体防御関連

遺伝子の発現に与える影響を検討した。あわせて、I κ B- α のリン酸化と分解を Western blotting 法で検討した。次に IL-17C の機能解析として、IL-17C が気道上皮における生体防御関連遺伝子発現を誘導するか検討した。さらに IL-17C のオートクライン作用に注目し、IL-17C の特異的受容体である IL-17RE あるいは IL-17C をノックダウンして、TLR リガンドによる刺激時の生体防御関連遺伝子発現の変化について解析した。

[結果]

PolyI:C は IL-17C 発現を mRNA レベル、蛋白レベルで誘導した。この発現は TRIF 阻害タンパク、I κ B- α リン酸化阻害剤、NF- κ B 活性化阻害剤、NF- κ B p65-siRNA により減弱した。また PolyI:C の刺激によってみられた I κ B- α のリン酸化、分解も、TRIF 阻害タンパク、I κ B- α リン酸化阻害剤、NF- κ B 活性化阻害剤により消失した。PolyI:C と IL-17C はいずれも hBD2、CSF3、S100A12 発現を誘導した。IL-17RE-siRNA は PolyI:C による IL-17C 発現に変化を与えず、hBD2、CSF3、S100A12 発現を減少させた。また、IL-17C-siRNA は、PolyI:C による hBD2、CSF3、S100A12 発現を減少させた。

[考察]

TLR3 リガンドである PolyI:C が、気道上皮細胞において最も強く IL-17C 発現を誘導するとともに、生体防御関連遺伝子発現を誘導することが示された。この発現は TLR3/TRIF/NF- κ B 経路の阻害により減弱することから、PolyI:C による IL-17C ならびに生体防御関連遺伝子発現の誘導は、TLR3/TRIF/NF- κ B 経路を介していることが明らかとなった。さらに、IL-17C が気道上皮細胞において直接的に生体防御関連遺伝子発現を誘導することが示された。加えて、IL-17C の特異的受容体である IL-17RE をノックダウンすることにより、PolyI:C により誘導される IL-17C 発現に影響を与えずに、生体防御関連遺伝子発現を減弱することが示された。すなわち、PolyI:C によって誘導された IL-17C は、自己分泌的に気道上皮細胞に作用し、気道生体防御関連遺伝子の発現増強に寄与していると考えられた。

[結論]

気道上皮細胞において PolyI:C によって誘導された IL-17C は、オートクラインを介して気道生体防御を増強する。