



IL-13 regulates IL-17C expression by suppressing NF- κ B-mediated transcriptional activation in airway epithelial cells

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山中, 勝正 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3349

論文審査の結果の要旨

Interleukin (IL)-17C は、主に上皮系の細胞で産生され、気道の炎症や自然免疫に関与するサイトカインである。しかしその発現制御は明らかでない。慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息など慢性気道疾患では、その病態に前炎症性サイトカインである IL-1 β 、および Th2 サイトカインである IL-13 が関与する。そこで気道上皮細胞において、これらのサイトカインが IL-17C 発現をどのように制御するかについて研究した。正常ヒト気管支上皮初代培養細胞を IL-1 β で刺激したところ、IL-17C 発現が増強した。一方 IL-13 は、IL-1 β によって誘導された IL-17C 発現を抑制した。siRNA (NF- κ B あるいは STAT6 に対するもの)、または経路特異的阻害剤を用いた検討により、IL-1 β による IL-17C 発現誘導は NF- κ B 経路が関与し、IL-13 による IL-17C 発現抑制効果は JAK-STAT6 経路が関与していることが示された。クロマチン免疫沈降法により、IL-13 は IL-17C プロモーター領域への NF- κ B の結合誘導を減弱させた。以上の結果より、気道上皮において、IL-1 β は NF- κ B 経路を介して IL-17C 発現を増強し、一方 IL-13 は JAK-STAT6 経路を介し、その NF- κ B 経路を阻害することにより、IL-17C 発現誘導を抑制することが明らかとなった。前炎症性サイトカインと Th2 サイトカインが IL-17C 誘導において方向性の異なる作用をすることが判明し、気管支喘息患者では IL-17C 発現が減弱しやすいことが示唆された。

気道上皮における IL-17C の低下は、易気道感染を導くものであり、喘息発作には IL-13 が関与する。本研究の成果は、喘息の増悪に伴って産生増強した IL-13 が IL-17C 発現を低下させ、呼吸器感染のリスクを高める機序を明らかにした。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	戸倉 新樹		
	副査	渡邊 裕司	副査	永田 年