

氏 名 (本 籍)	藤 野 早 苗 (滋賀県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 4 5 8 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 6 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Increased expression of interleukin-17 in inflammatory bowel disease (炎症性腸疾患における interleukin-17 発現に関する検討)
審 査 委 員	主 査 教 授 柏 木 厚 典 副 査 教 授 陣 内 皓 之 祐 副 査 教 授 松 未 吉 隆

## 論文内容要旨

*整理番号	460	(よりがな) 氏名	ふじの さなえ 藤野 早苗
学位論文題目	Increased expression of interleukin-17 in inflammatory bowel disease (炎症性腸疾患における interleukin-17 発現に関する検討)		
<p>【研究と目的】 Interleukin(IL)-17 は比較的最近報告されたサイトカインだが、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) やクローン病 (Crohn's disease : CD) に代表される炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease : IBD) の病態への関与については明らかにされていない。IL-17 の IBD の病態への関与を明らかにするために、IBD 患者病変粘膜における IL-17 発現について免疫組織および生化学的検討を加え検討した。</p> <p>【方法】 (1) 患者の同意のもと外科手術や内視鏡検査にて得られた大腸組織を用いて免疫組織学的検討をおこなった。組織をパラフィン包埋後、連続切片を作成し、抗ヒト IL-17 抗体を一次抗体とする ABC 法を用いて粘膜内 IL-17 陽性細胞を同定した。(2) T 細胞に特異的な抗 CD3 抗体と、単球/マクロファージに特異的な抗 CD68 抗体を用いて、粘膜内 T 細胞と単球/マクロファージを同定した。(3) 内視鏡下生検組織より AGPC 法にて全 RNA を得、RT-PCR 法を用いて IL-17mRNA の発現を検討した。(4) 血清 IL-17 濃度を ELISA 法にて測定した。</p> <p>【結果】 (1) 正常大腸粘膜や虚血性大腸炎の病変粘膜には、IL-17陽性細胞は認めなかった。一方、IBD患者の大腸粘膜にはIL-17陽性細胞の出現を認め、活動期において陽性細胞数は増加していた。特に、活動期UC粘膜に比較して活動期CD粘膜においてIL-17陽性細胞の増加が著しかった。UC粘膜ではIL-17陽性細胞は粘膜固有層を中心に認められたが、CD粘膜では粘膜下層、固有筋層にまで陽性細胞が認められた。(2) 蛍光免疫染色による二重染色を行った結果、活動期UCおよびCD大腸粘膜では、IL-17陽性CD3陽性細胞のみならず、IL-17陽性CD68陽性細胞が認められた。(3) 内視鏡下生検材料を用いたRT-PCRによるIL-17mRNA発現細胞の解析では、正常粘膜でのIL-17 mRNAの発現は認めなかったが、活動期UCおよびCD病変粘膜ではIL-17mRNAの発現が認められた。(4) 血清中IL-17濃度はIBDにおいて上昇を認め、特に、活動期IBDで優位に高値であった。</p> <p>【考案】 IBDの病態におけるさまざまな免疫応答の異常が報告されているが、今回の検討からIL-17の発現亢進がIBDの病態の形成に関与している可能性が示唆された。これまでの報告から、IL-17はNF-<math>\kappa</math>Bの活性化を誘導しIL-6、IL-8やMCP-1などの炎症性サイトカインの発現を誘導する一方、ある種のケモカイン(RANTESやIP-10)の発現については抑制的に作用することが知られている。実際、大腸筋線維芽細胞を用いた検討から、IL-17はTNF-<math>\alpha</math>刺激により誘導されたRANTESの産生を強力に抑制することが明かとなっている。すなわち、IL-17は炎症性と抗炎症性といった両面の作用を有する。今後、IBDの病変粘膜でのIL-17の発現亢進が、炎症</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、  
2 千字程度でタイプ等で印字すること。  
2. ※印の欄には記入しないこと。

の増悪に作用しているのか、もしくは抗炎症性に作用しているのか明らかにする必要がある。一方、粘膜内におけるIL-17の発現がUCに比較してCDにて増強していることから、IL-17はCDの病態形成においてより重要な役割を果たしているものと考えられた。発現細胞に関する検討から、IL-17はT細胞のみならず単球/マクロファージからも産生されていた。CDにおいては単球/マクロファージの活性化が知られていることから、活性化単球/マクロファージが産生するIL-17がCDの病態形成においてより重要な役割を果たしていると考えられた。

**【結論】** IBD の病態形成に IL-17 の発現増強が関与している。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	460	氏名	藤野早苗
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)に代表される炎症性腸疾患(IBD)の病態形成における活性化CD4陽性T細胞から産生されるIL-17の関与を明らかにする目的で、IBD患者の腸管病変粘膜におけるIL-17発現と血清IL-17濃度を検討した。</p> <p>その結果、IL-17陽性細胞が活動期IBD患者の大腸粘膜で増加していたが、その異常は活動期CD患者にて活動期UC患者より顕著であった。蛍光免疫二重染色により活動期UC及びCD患者ともに、これら陽性細胞はT細胞のみならず単球・マクロファージであった。末梢血中のT細胞や単球・マクロファージをin vitroで活性化するとIL-17mRNAの発現が増加し、また活動期IBD患者の大腸粘膜においてもIL-17mRNAの発現が亢進した。また、それに一致して血清IL-17濃度は活動期IBD患者で有意に高値を示し、特に活動期CD患者にて顕著であった。</p> <p>以上、今回の検討から腸管粘膜におけるIL-17の発現亢進がIBDの病態の形成に関与している可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、炎症調節性サイトカインであるIL-17の炎症性腸疾患病態形成への関与を示唆したもので、博士(医学)の学位授与に値するものと評価された。</p>			
(平成16年 2月 4日)			