

自己評価報告書

平成 23 年 3 月 16 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20790697

研究課題名 (和文) 新規サイトカイン IL-17F の気道リモデリングへの関与

研究課題名 (英文) Involvement of a novel cytokine IL-17F in airway remodeling

研究代表者

川口 未央 (KAWAGUCHI MIO)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号：50365748

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病・アレルギー内科学

キーワード：気管支喘息、IL-17F、気道リモデリング

1. 研究計画の概要

2001年に我々が報告した IL-17F は喘息との関与が示唆されているがその詳細な役割は不詳である。一方、吸入ステロイド薬で喘息の長期管理は容易となってきたが、重症喘息は抗喘息薬の効果は決して高くなく、今後の喘息治療の大きな課題である。その原因の一つとして気道リモデリングが挙げられる。IL-11 と IGF-I は気道リモデリングの形成に深く関与する。重症喘息の病態、特に気道リモデリングの形成メカニズムを解明するために IL-17F による気道上皮細胞からの IL-11 と IGF-I の発現について検討した。その結果、IL-17F は IL-11 と IGF-I を有意に産生し、その発現メカニズムは Raf1-MEK1/2-ERK1/2 を上流とした p90RSK-CREB および MSK1-CREB の 2 つの下流シグナル伝達経路が重要であることが明らかになった。IL-17F やそのシグナル伝達経路が喘息、特に重症喘息の新たな治療標的になる可能性が示唆された。

2. 研究の進捗状況

ヒト正常気道上皮細胞及びヒト気道上皮細胞株である BEAS-2B 細胞を IL-17F で 2～48 時間刺激した。IL-11 と IGF-I の mRNA の発現をリアルタイム PCR で、上清中の IL-11 及び IGF-I の蛋白濃度を ELISA にて検討した。次に IL-4、IL-13 単独もしくは IL-17F と共刺激し、24 時間後に上清を回収し、IL-11 及び IGF-I の蛋白濃度を ELISA で測定した。次に各種阻害剤の抑制効果を検討した。MEK 阻害剤 (PD98059, U0126)、Raf1 kinase 阻害剤 (Raf1 kinase inhibitor D)、p38 MAPK 阻害剤 (SB202190)、JNK 阻害剤 (SP600125)、MSK1 阻害剤 (H89, Ro-31-8220)、DMSO で前処理後に IL-17F で刺激し、24 時間後の上清中の IL-11 及び IGF-I の蛋白濃度を ELISA にて測定した。次に IL-17F に

よる MSK1 のリン酸化の検討を Western blotting を行った。さらに PD98059 による MSK1 のリン酸化に与える影響を同様に検討した。次に MSK1、CREB、control の siRNA を BEAS-2B 細胞に移入し、IL-17F による IL-11 及び IGF-I の産生に対する抑制効果を ELISA で検討した。最後に MSK1 の siRNA を移入した細胞を IL-17F で刺激し、CREB への影響を Western blotting にて検討した。統計学的有意差は ANOVA with Scheffé F-test にて検討し、P value 0.05 以下の相違をもって有意とした。その結果、IL-17F は 2 種類の気道上皮細胞から IL-11 と IGF-I の発現を有意に誘導し、Th2 サイトカインによってその発現は増強した。発現メカニズムとして Raf1-MEK1/2-ERK1/2 を上流とした p90RSK-CREB および MSK1-CREB の 2 つの下流シグナル伝達経路が重要であることを明らかにした。

3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進展している。

(理由)

既に本研究内容は国内外の学会で発表しており、IL-11 の発現に関しては 2009 年に Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol. に、IGF-I の発現に関しては 2010 年に Clin. Exp. Allergy に各々掲載された。

4. 今後の研究の推進方策

本研究ならびに我々の過去の研究から喘息における IL-17F の機能を明らかにしてきた。特に喘息の重症化の原因である気道リモデリングの形成に関与する IL-11 と IGF-I を IL-17F が産生誘導することから新たな重症喘息への創薬の標的になると考えられる。今後は、さらに喘息における IL-17F の意義を解

明するためにアレルギー性気道炎症における IL-17F の発現とそのメカニズムについて検討していく。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

① Kawaguchi M, Fujita J, Kokubu F, Ohara G, Huang SK, Matsukura S, Ishii Y, Adachi M, Satoh H, Hizawa N. Induction of insulin-like growth factor-I by interleukin -17F in bronchial epithelial cells. Clin Exp Allergy. 40,1036-1043, 2010, 査読有

② Kawaguchi M, Fujita J, Kokubu F, Huang SK, Homma T, Matsukura S, Adachi M, Hizawa N. IL-17F-induced IL-11 release in bronchial epithelial cells via MSK1-CREB pathway. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 296, L804-810, 2009, 査読有

③ Kawaguchi M, Kokubu F, Fujita J, Huang SK, Hizawa N. Role of interleukin-17F in asthma. Inflamm. Allergy Drug Targets. 8, 383-389, 2009, 査読有

〔学会発表〕(計 11 件)

① 藤田純一、川口未央、國分二三男、松倉聡、増子裕典、大原元、阿野哲士、山鳥忠宏、谷下田雄一、森島祐子、石井幸雄、Shau-ku Hunag、坂本透、足立満、檜澤伸之、Induction of IL-11 and IGF-I by IL-17F in bronchial epithelial cells. 106th International Conference of American Thoracic Society、2010年5月16日、米国(ニューオーリンズ)

② 藤田純一、川口未央、國分二三男、松倉聡、森島祐子、石井幸雄、坂本透、足立満、檜澤伸之、IL-17F の新たなシグナル伝達経路：MSK1-CREB、日本呼吸器学会学術講演会、2009年6月13日、東京

③ 川口未央、アレルギーと IL-17・Th17 細胞臨床領域から、日本アレルギー学会春季臨床大会、2009年6月4日、岐阜

④ 藤田純一、川口未央、國分二三男、松倉聡、森島祐子、石井幸雄、坂本透、足立満、檜澤伸之、IL-17F のシグナル伝達経路：MSK1-CREB の関与、日本アレルギー学会春季臨床大会、2009年6月4日、岐阜

⑤ 藤田純一、川口未央、國分二三男、本間哲也、鈴木慎太郎、松倉聡、森島祐子、石井幸雄、Shau-ku Hunag、足立満、檜澤伸之、A novel cytokine, IL-17F induces IL-11 in bronchial

epithelial cells. 105th International Conference of American Thoracic Society、2009年5月18日、米国(サンディエゴ)