The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	自己免疫疾患発症におけるEpiregulin-EGFR信号系の役割
Author(s)	原田, 誠也
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/34589
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

〔　題　　名　〕自己免疫疾患発症におけるEpiregulin-EGFR信号系の役割

学位申請者　原　田　誠　也

T細胞由来のIL-17がIL-6と共に線維芽細胞に働くと相乗的なIL-6やケモカイン産生の亢進（IL-6増幅ループ）が起こり、F759関節炎モデルや多発性硬化症モデルEAE等の自己免疫疾患が発症する。しかし、このIL-6増幅ループの分子メカニズムに関しては、IL-17信号下流のNF-κBとIL-6信号下流のSTAT3に依存すること以外明らかとなっていない。本研究では、上皮成長因子受容体（EGFR）信号伝達系がIL-6増幅ループの活性化を亢進することを明らかにした。さらに、EGFRのリガンドの一つであるEpiregulinの発現がIL-6増幅ループによって誘導され、Epiregulinは自身の増幅ループを形成してIL-6増幅ループをさらに増強し、自己免疫疾患モデルの発症に寄与することを発見した。

免疫発生学研究室では、IL-6増幅ループを制御する分子を同定するために、65,500種類のshRNAライブラリー（約16,000個のマウス遺伝子に相当）を用いて血管内皮細胞のIL-6産生を指標にゲノムワイドスクリーニングを行った。その結果、IL-6増幅ループを制御する遺伝子の候補として、1,289個の遺伝子が同定された。私は、スクリーニングの結果をIPA（Ingenuity pathway analysis）を用いて解析し、いくつかの増殖因子信号伝達系がIL-6増幅ループの活性化に関与する可能性を導き出した。そして、I型コラーゲン陽性細胞である線維芽細胞MEFや血管内皮細胞BC-1でEGFRの発現をノックダウンすると、血清存在下でIL-6とIL-17刺激によって誘導されるIL-6産生が顕著に抑制されることを見出した。同様に、EGFRのチロシンキナーゼ阻害剤処理によってもIL-6産生が抑制された。一方で、BC-1細胞をIL-6、IL-17と共にEGFRのリガンドで刺激すると、IL-6やTh17細胞を動員するケモカインCCL20の産生が相乗的に亢進した。以上の結果から、EGFR信号伝達系がIL-6増幅ループの活性化を亢進することが分かった。

興味深いことに、BC-1細胞をIL-6とIL-17で刺激すると、6種類あるEGFRのリガンドのうちEpiregulinの発現のみが相乗的に亢進した。すなわち、EpiregulinはIL-6増幅ループの標的分子であることが分かった。さらに、EpiregulinはMEFやBC-1細胞において自身の遺伝子発現を亢進し、正のフィードバックループを形成することも明らかとなった。

また、ウエスタンブロッティングやレポーターアッセイ等のメカニズム解析の結果から、Epiregulin-EGFR信号系はPI3Kα/Akt経路を介してNF-κBの活性化を亢進することが分かった。重要なことに、生体内でEpiregulin-EGFR信号系を遮断すると、IL-6増幅ループ依存性の自己免疫疾患モデルであるF759関節炎やEAEの発症が有意に抑制された。さらに、Epiregulin-EGFR信号系によるIL-6増幅ループの増強は、ヒトの滑膜細胞においても認められた。これに加えて、関節リウマチ患者、多発性硬化症患者及び動脈硬化患者では、健常者に比べて血清中のEpiregulin濃度が高値を示した。

本研究で得られた成果により、線維芽細胞や血管内皮細胞においてEpiregulinがIL-6やIL-17と協調して炎症の増悪に寄与することが明らかとなった。EpiregulinはNF-κBの活性化を亢進することでIL-6増幅ループを増強する役割を担うことから、Epiregulinの阻害によって自己免疫疾患における過剰なIL-6産生が正常レベルに戻ることが期待される。IL-6がB細胞の増殖など種々の生命現象に重要であることやIL-6受容体に対する中和抗体トシリズマブが日和見感染等の副作用を示すことを考えると、IL-6の産生及び信号伝達は完全に抑制すべきではないのかもしれない。将来的には、Epiregulinがより副作用の少ない自己免疫疾患の新規創薬標的もしくは診断マーカーになる可能性があり、今後、Epiregulin阻害剤と既存治療薬の比較等の臨床応用へ向けた知見が注目される。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　原田　誠也　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教 授	石井　優
	副 査　教 授	審良　静男
	副 査　教 授	木下　タロウ
	副 査　教 授	菊谷　仁

論文審査の結果の要旨

本論文の著者は、所属研究室で発見された炎症誘導機構「IL-6増幅ループ」に着目し、自己免疫疾患の発症機序の解明を目的として研究を行った。その結果、線維芽細胞や血管内皮細胞といったI型コラーゲン陽性細胞における上皮成長因子受容体（EGFR）がIL-6増幅ループの活性化に重要であることを発見した。興味深いことに、著者は、IL-6増幅ループの活性化によりEGFRのリガンドであるEpiregulinの発現が誘導され、Epiregulinが正のフィードバックループを形成することを明らかにした。さらに、EpiregulinがIL-6及びその他のIL-6増幅ループの標的分子であるケモカインCCL20及びIκBζの発現を転写レベルで亢進することを示している。また、自己免疫疾患モデルであるF759関節炎モデルを用いて、生体内においてもEpiregulinがIL-6増幅ループの活性化によって誘導され、EGFRを介して自身の遺伝子発現を亢進することを証明した。さらに、Epiregulin-EGFR信号系がIL-6増幅ループの最大限の活性化及びF759関節炎の発症に重要であることを明らかにしている。多発性硬化症モデルEAEにおいても、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤によってEAEの発症と脊髄内への炎症性細胞の浸潤が抑制されることを示した。すなわち、著者は、「IL-6増幅ループの活性化によりEpiregulinの発現が誘導され、Epiregulinは正のフィードバックループを形成してさらにIL-6増幅ループの活性化を亢進し、F759関節炎や多発性硬化症モデルEAE等の自己免疫疾患の発症に寄与する。」という新規概念を見出した。また、著者はEpiregulinがPI3Kα/Akt経路を介してNF-κBの活性化を亢進することでIL-6増幅ループを増強することを示し、IL-6増幅ループの分子メカニズムの解明にも貢献した。重要なことに、著者は、関節リウマチ患者、多発性硬化症患者及び動脈硬化患者では、健常者に比べて血清中のEpiregulin濃度が有意に高値を示すことも明らかにしており、ヒトの自己免疫疾患や慢性炎症性疾患の病態にもEpiregulinが関与する可能性を示唆している。将来的には、本論文の知見をもとに、Epiregulinを標的とした新規自己免疫疾患治療薬が開発されることが期待される。

本研究は、自己免疫疾患の発症原因及びIL-6増幅ループの分子メカニズムに関して新規概念を提唱し、新規創薬標的を提案した点において非常に意義深く、本論文の著者は博士（生命機能学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。