

Title	Involvement of Insulin-like growth factor I in psoriasis as a paracrine growth factor : Dermal fibroblasts play a regulatory role in developing psoriatic lesions
Author(s)	三浦, 宏之
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42676">https://hdl.handle.net/11094/42676</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照ください</a> 。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	三 浦 宏 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 0 8 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	Involvement of Insulin-like growth factor I in psoriasis as a paracrine growth factor : Dermal fibroblasts play a regulatory role in developing psoriatic lesions. (乾癬におけるパラクライン増殖因子としてのIGF-Iの関与：真皮線維芽細胞は乾癬皮疹形成に調節的な役割をはたす。)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉川 邦彦  (副査) 教 授 濱岡 利之    教 授 細川 互

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

乾癬は疾患頻度としては人口の2%に達する比較的良好にみられる皮膚疾患である。組織学的に表皮細胞の過増殖とリンパ球浸潤を特徴とし、近年その病因としてはリンパ球の機能異常が有力視されている。一方、乾癬患者由来の真皮線維芽細胞を用いた正常表皮細胞の3次元培養系では、乾癬で認められる表皮細胞の過増殖が再現できる。このことから、乾癬の病態形成には真皮の線維芽細胞が関与している可能性が指摘されている。

Insulin-like growth factor I (IGF-I) は真皮線維芽細胞からも産生され、パラクラインに表皮細胞の増殖促進に働くことが知られている。そこで本研究では、乾癬患者由来の線維芽細胞のIGF-Iおよびその調節因子であり皮膚での発現が確認されているIGF-binding protein (IGFBP) の3と5の発現を正常人の線維芽細胞と比較した。また乾癬の病態形成に関与することが報告されている種々のサイトカインのIGF-Iにあたえる影響についても検討した。

#### 【方法および成績】

手術時に得られた正常人皮膚 (CF)、乾癬患者の病変部 (PF)、非病変部 (NF) の生検皮膚より線維芽細胞を分離培養した。3から5代継代したものを実験に用いた。IFN- $\alpha$ 、 $\gamma$ 、およびTNF- $\alpha$ で8時間刺激した後全RNAを抽出し、半定量的RT-PCR法を用いてIGF-I、IGFBP-3、IGFBP-5のmRNAの発現を検討した。

(1)PCRには特異的プライマーを用い、PCR反応液をポリアクリルアミドゲルで電気泳動した後、エチジウムブロマイド染色し蛍光強度を測定した。(2)次にIGF-IのmRNAの発現をサイトカインによる刺激無しでCF、PFおよびNF各7例を用いて比較した。内部コントロールにG3PDHを用い、この発現に対するIGF-Iの比でCFとPFでのmRNAの発現を比較した。その結果IGF-Iの発現は有意差をもってPFで亢進していた。CFとNFではNFの発現量のほうが高い傾向にあったが、有意差は認められなかった。この結果より真皮線維芽細胞がIGF-Iを産生し直上の表皮に供給することで乾癬の皮疹を形成、維持することが示唆された。(3)次にCFとPFで各サイトカイン刺激によるIGF-IのmRNAの発現を比較した。乾癬の皮疹部で増加が報告されている炎症性サイトカインのIFN- $\gamma$ とTNF- $\alpha$ で刺激すると、前者ではCFとPFともにIGF-IのmRNAの発現に影響はなく、後者ではPFでのみIGF-IのmRNAの発現減少がみられた。IFN- $\alpha$ 刺激ではCFとPFともにIGF-IのmRNAの発現が亢進していた。これらの結果は乾癬がTNF- $\alpha$ の全身投与により改善しIFN- $\alpha$ により増悪するという従来の報

告に合致する。(4) IGF-I の作用を抑制すると考えられている IGFBP-3 の mRNA の発現を比較したが CF と PF のあいだに差はなく、サイトカイン刺激も影響は与えなかった。IGF-I をマトリックスにとどめる作用がある IGFBP-5 は CF に比し PF での発現は低下しており、IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  による刺激で PF での発現量はさらに低下した。この結果より炎症性サイトカインの IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  は IGFBP-5 発現を調節することで IGF-I の病変部での作用を増強していることが考えられた。

#### 【総括】

乾癬皮膚由来の線維芽細胞は正常由来のものより IGF-I の mRNA を多く発現しており、IGF-I を直上の表皮に供給することで乾癬の皮疹を形成、維持することが考えられた。炎症性サイトカインは皮膚線維芽細胞を介しても乾癬の病態形成に関与すると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

乾癬は皮膚科領域において頻度が高く、病因は未だ不明な疾患である。病態の特徴は慢性の炎症と表皮ケラチノサイトの増殖亢進である。そこで真皮線維芽細胞からも産生され、パラクラインに表皮細胞の増殖促進に働くことが知られている Insulin-like growth factor I (IGF-I) に焦点をあて、RT-PCR 法で乾癬皮膚由来の線維芽細胞が正常由来のものより IGF-I の mRNA を多く発現していることを示した。真皮線維芽細胞が IGF-I を直上の表皮に供給することで乾癬の皮疹を形成、維持に一役を担っていることを示唆する所見である。また真皮線維芽細胞由来の IGF-I の mRNA は TNF- $\alpha$  で刺激によりの発現が減少し、IFN- $\alpha$  刺激により IGF-I の mRNA の発現が亢進していた。これらの結果は乾癬が TNF- $\alpha$  の全身投与により改善し IFN- $\alpha$  により増悪するという臨床的事実の機序を説明する有用な所見である。IGF-I をマトリックスにとどめる作用がある IGFBP-5 の mRNA は正常に比し乾癬で発現は低下しており、IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  による刺激でさらに発現量はさらに低下した。この結果は IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  は IGFBP-5 発現を調節することで IGF-I の病変部での作用を増強していることを示唆する。

以上より、本研究は皮膚線維芽細胞が IGF-I を介して乾癬の病態形成に関わり、炎症性サイトカインは皮膚線維芽細胞を介しても乾癬の病態形成に関与することを示した。乾癬の病態解明につながる研究結果であり、学位の授与に値すると考えられる。