

氏 名 西 田 淳 史

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 第 5 9 0 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 2 1 年 3 月 2 5 日

学 位 論 文 題 目 Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Signaling Mediates
Interleukin-32 Induction in Human Pancreatic Periacinar
Myofibroblasts

(Phosphatidylinositol 3-Kinase/Ak 経路はヒト膵腺房周囲筋線維芽
細胞におけるインターロイキン 32 の発現を調節する)

審 査 委 員 主 査 教 授 堀 池 喜 八 郎

副 査 教 授 木 村 博

副 査 教 授 村 上 節

論文内容要旨

※整理番号	595	(ふりがな) 氏名	(にしだ あつし) 西田 淳史
学位論文題目	Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Signaling Mediates Interleukin-32 α Induction in Human Pancreatic Periacinar Myofibroblasts		
<p><目的> Interleukin(IL)-32は2005年に報告された新規の炎症性サイトカインで、T細胞、NK細胞、単球、上皮からの産生が報告されている。IL-32遺伝子はヒト染色体16q13.3に位置しており、8つのexonを有している。また、IL-32には4つのsplice variant (IL-32α、IL-32β、IL-32δ、IL-32γ)があり、その中でもIL-32αが最も優位であるとされる。IL-32はnuclear factor (NF)-κBやp38 mitogen-activated protein kinases (MAPKs)の活性化を誘導すると報告されている。疾患との関連については、IL-32は慢性関節リウマチ、結核感染、炎症性腸疾患などの炎症性疾患との関与が示唆されているが、膵臓由来細胞におけるIL-32の発現については明らかにされていない。今回我々は、IL-32αと膵炎の病態との関連を追求する目的で、膵腺房周囲筋線維芽細胞(PFC)からのIL-32αの発現とその分子機能を解析した。</p> <p><方法> ヒト膵切除標本からPFCをSaotomeらの方法(Pancreas 14:373-382, 2002)にて単離した。IL-32αmRNAの発現をNorthern blot法およびreal-time PCR法にて検討し、IL-32α蛋白の発現をWestern blot法にて検討した。IL-32αmRNA発現についてMAP kinase、PI3 kinaseの関与を検討するため、MAP kinase阻害剤(U0126、PD98059、SB203580)、PI3 kinase阻害剤(LY294002、Wortmannin)を用いた。Cytokine刺激によるAktのリン酸化の誘導をWestern blot法にて検討した。また、IL-32αmRNA誘導についてNF-κBおよびAP-1活性化の関与をadenovirus: a recombinant adenovirus expressing a stable mutant form of IκBα (Ad-IκBΔN)、およびa recombinant adenovirus expressing a dominant negative mutant of c-Jun (Ad-DN-c-Jun)を用いて検討し、NF-κBおよびAP-1活性化をGel sift assay法にて検討した。</p> <p><結果> PFCにおいて、IL-32αmRNAの発現はIL-1β、IFN-γ、TNF-α刺激にて誘導された。細胞内IL-32α蛋白の発現においても同様の傾向を認めたが、分泌性IL-32α蛋白の発現は認められなかった。IL-32αmRNAの発現誘導において、IL-1β+TNF-α、IL-1β+IFN-γ刺激では相乗効果を示し、TNF-α+IFN-γは相加効果を示した。IL-32αmRNAの誘導において、IL-1β、IFN-γ、TNF-αは濃度依存的、時間依存的に効果を示した。IL-1β、IFN-γ、TNF-α刺激に対するIL-32αmRNAの誘導には、PI3 kinase/Akt経路の活性化および、それに続くNF-κB/AP-1の活性化が関与していることが示された。</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。

<考察>

PFCにおいて、IL-1 β 、IFN- γ 、TNF- α 刺激によるIL-32 α の発現誘導には、PI3 kinase/Akt経路の活性化および、それに続くNF- κ B/AP-1の活性化が関与していることが明らかとなった。また、IL-32は単球を刺激してTNF- α 産生を誘導するとされ、TNF- α /IL-32の炎症カスケードが形成されることが推察される。また、PFCがIL-32 α の発現細胞であることが証明された。PFCが脾炎の病態形成において重要な役割を果たしていることから、IL-32 α を介した免疫炎症応答がその一端を担っているものと考えられる。

<結論>

脾臓周縁筋線維芽細胞がIL-32 α の産生細胞であることが明らかになった。その誘導には、PI3キナーゼ/Aktカスケードが関与している。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	595	氏名	西田 淳史
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>最近発見された新規の炎症性サイトカインであるインターロイキン-32には、スプライシングの違いによる6種類のサブタイプがある。</p> <p>本研究は、このうちα型と膵炎との関連を解明することを目的としたものであり、次のことを明らかにした。インターロイキン-32αは、膵腺房周囲筋線維芽細胞において、インターロイキン-1β、インターフェロン-γ、腫瘍壊死因子-αの刺激によって誘導される。この誘導には、PI 3-kinase/ Akt 経路の活性化と、それに続く NF-κB/AP-1の活性化が関与する。</p> <p>このように、本論文は膵炎の病態進展にインターロイキン-32αを介した免疫炎症応答が関与することを示唆したものであり、この成果は膵臓疾患の病態解明や治療法開発に寄与することが期待される。よって、本論文は博士(医学)の学位論文に値する。</p> <p>なお申請者は平成21年2月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められた。</p>			
(平成 21年 2月 9 日)			