

氏名(本籍)	阿野哲士(茨城県)			
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第6603号			
学位授与年月日	平成25年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Transcription factors GATA-3 and RORγt are important for determining the phenotype of allergic airway inflammation (アレルギー性気道炎症のフェノタイプを規定する際における転写因子 GATA-3 と ROR γ t の重要性)			
主査	筑波大学教授	薬学博士	幸田幸直	
副査	筑波大学准教授	博士(獣医学)	杉山文博	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	小原直	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	後藤行延	

論文の内容の要旨

(目的)

喘息は慢性気道炎症を特徴とする疾患であり、その病態には IL-4、IL-5、IL-13 といった Th2 サイトカインが中心的な役割を担っていると考えられている。一方、喘息患者に対して抗 Th2 サイトカイン抗体や IFN γ を投与した臨床試験では期待された効果が得られず、Th1/Th2 バランスに基づいた概念だけでは説明できない病態の存在が示唆されている。

また、難治性喘息患者では、しばしば気道内において好酸球のみならず好中球の浸潤を認め、ステロイド抵抗性を示すことが知られている。これらの患者群では、喀痰中の IL-17 濃度が増加し、喘息の重症度と IL-17 レベルが相関するとの報告もあり、IL-17 が難治性喘息の成立に深く関与している可能性が推察される。IL-17 産生細胞である Th17 細胞は、Th1 細胞や Th2 細胞と共通の前駆細胞 (Th0 細胞) より分化し、その分化誘導には転写因子 retinoic acid-related orphan receptor- γ t (ROR γ t) が中心的役割を果たしていることは明らかにされているが、気道炎症における ROR γ t の役割については不明な点が多い。

そこで、ROR γ t の過剰発現によって誘導される Th17 サイトカイン環境が、難治性喘息をもたらす要因の一つであることを検証する。

(対象と方法)

ROR γ t を過剰発現する遺伝子改変 (ROR γ t-tg) マウスと、Th2 分化誘導に重要な転写因子 GATA-3 を過剰発現する遺伝子改変 (GATA-3-tg) マウスを用い、卵白アルブミン (OVA) 誘導性気道炎症における GATA-3、ROR γ t の役割について検討した。

(結果)

GATA-3-tg 喘息モデルマウスにおいては、IL-4、IL-5、IL-13 などの Th2 サイトカインが優位な環境下でステロイド反応性の好酸球性気道炎症が誘導され、一方、ROR γ t-tg 喘息モデルマウスにおいては、IL-17A、IL-22 などの Th17 サイトカインが優位な環境下でステロイド抵抗性の好中球性気道炎症が誘導されること

が確認された。同時に、*ROR γ t*-tg 喘息モデルマウスの肺では、KC、MIP-2 などの好中球走化因子や、IL-6 が有意に増加していることが確認された。さらに、*ROR γ t*-tg 喘息モデルマウスにおいて発現の増強がみられた IL-17A、KC や MIP-2 などの CXC ケモカイン、IL-6 をブロックすることでステロイド抵抗性好中球性気道炎症が抑制されることが示された。

(考察)

ROR γ t を過剰発現する状況下では Th17 サイトカインが優位となり、ステロイド抵抗性好中球性気道炎症が誘導されることが明らかになった。また、その病態成立において、IL-17A、IL-22 などの Th17 サイトカイン、keratinocyte-derived chemokine (KC) や macrophage inflammatory protein (MIP) -2 などのケモカイン、IL-6 などの関与が見出された。そして、それらのシグナル経路をブロックすることで、ステロイド抵抗性好中球性気道炎症を抑制し得ることが明らかになった。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究の意義として、転写因子 GATA-3 および *ROR γ t* が、喘息のフェノタイプを規定する重要な因子であることを証明した点が挙げられる。加えて、Th17 サイトカイン環境の是正、あるいは Th17 細胞の上流と下流双方のシグナル伝達に重要な役割を担っている IL-6 の阻害によって、ステロイド抵抗性好中球性気道炎症を抑制できた点は、難治性喘息に対する新たな治療戦略を提言するものとする。

平成 25 年 1 月 7 日、学位論文審査専門委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。