

氏名	Jeffery Mark Cowden		
学位の種類	博 士（生物科学）		
学位記番号	博 甲 第 8128 号		
学位授与年月日	平成 29年 3月 24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	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Identification of the Role of the New Histamine 4 Receptor in Inflammation and Immunity (ヒスタミンH4受容体の炎症および免疫における新規機能の解明)		
主査	筑波大学教授	理学博士	沼田 治
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	桑山 秀一
副査	筑波大学教授	博士（理学）	中田 和人
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	中野 賢太郎

論 文 の 要 旨

生理活性物質であるヒスタミンは局所的な免疫反応だけでなく、様々な生理調節機構に関与する。その作用はヒスタミン受容体を介するが、薬理学的な解析から、幾つかのサブタイプが存在することが予言されていた。主要なヒスタミン受容体であるヒスタミン H1 受容体 (H₁R) とヒスタミン H2 受容体 (H₂R) についてはよく研究され、既に H₁R の拮抗薬は allergic rhinitis (アレルギー性鼻炎)、atopic dermatitis (AD : アトピー性皮膚炎)、insomnia (不眠症) の薬となっている。また、H₂R の拮抗薬は heart burn (胸焼け) や acid reflux (胃酸逆流) の治療薬として使用されている。近年、分子生物学的手法によってヒスタミン H3 受容体 (H₃R) とヒスタミン H4 受容体 (H₄R) の存在が明らかになった。それまでの薬理学的な研究から、H₃R の機能は中枢や末梢におけるヒスタミンや他の神経伝達物質量の調節に関わる事が既に知られていたが、H₄R の機能は全く不明であった。本論文で著者は、H₄R が主に免疫系の細胞に発現していることを手がかりに、アトピー性皮膚炎とリウマチなどの炎症と免疫系との関係を研究した。

アトピー性皮膚炎は古典的な H₁R 拮抗薬を第一選択とする疾患であるが、その効果は充分とは言えず、新たな治療法の開発が求められている。本論文で著者は、アトピー性皮膚炎を模倣した T ヘルパー 2 型 (Th2) 細胞誘発性マウス皮膚炎症モデルにおいて、H₄R の役割を調べ

た。FITCで耳を刺激する前に2つの特異的H₄R拮抗剤で処理すると、耳浮腫、炎症、マスト細胞および好酸球浸潤が有意に減少した。これは、耳組織中のいくつかのサイトカインおよびケモカインのレベルの低下を伴った。すなわち、H₄R拮抗剤はリンパ球増殖およびインターロイキン-4 (IL-4)、IL-5、およびIL-17レベルを低下させた。H₄R拮抗剤を投与された動物のリンパ節には、FITC陽性樹状細胞が減少することから、H₄R拮抗剤は樹状細胞の遊走性を低下させ、その結果、耳組織中の樹状細胞数が減少し、サイトカインおよびケモカインが減少したと考えられる。また、H₄R拮抗剤は、抗炎症効果に加えて、掻痒を有意に阻害した。したがって、H₄R拮抗剤による痒みおよびTh2細胞誘発性炎症の軽減効果は、H₄R拮抗剤がアトピー性皮膚炎を含むTh2誘発性皮膚疾患の治療に有効であることを示す。

次に著者は自己免疫病とH₄Rとの関係に注目して、リウマチにおけるH₄Rの役割について研究を行なった。リウマチ患者においてはヒスタミンの増加が見られるが、既存のH₁RあるいはH₂R拮抗薬の効果は見られない。本研究では、免疫細胞に発現しているH₄Rが前臨床リウマチモデルにおいて中心的な役割を果たしていることを見出した。特に、リウマチモデルにおいてH₄Rは先天的ならびに獲得免疫の両方に関与し、滑膜への肥満細胞のリクルートメントとIL-17の産生に寄与していた。H₄R拮抗剤による治療は、リンパ節におけるIL-17陽性細胞の数およびIL-17の産生量を減少させた。したがって、この結果は、慢性関節リウマチの治療に、H₄R拮抗剤が有効であることを示唆する。

審 査 の 要 旨

Cowden氏は機能未知であったH₄Rの働きを免疫系との関係から研究し、H₄Rに関する新しい生理学的あるいは病態生理学的な役割を見出した。特に、アトピー性皮膚炎とリウマチの研究を通じて、H₄Rは単なる炎症のイニシエーターだけではなく、免疫反応の増強に関与していることを示した。さらにH₄R拮抗剤がアトピー性皮膚炎とリウマチの治療薬として有効である可能性を示した。したがって、本研究はH₄Rの機能を明らかにした点と、アトピー性皮膚炎とリウマチという2大疾患の治療に道筋を示した点で、非常に価値のある研究である。審査では本研究の生物学的意義と応用について質疑が行われた。Cowden氏は、論理的に議論を進め、適切に回答した。その結果、本学位論文が学術的に優れた内容であることが確認された。

平成29年1月31日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。