

氏名	中嶋 真之		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 9568 号		
学位授与年月	令和2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	慢性呼吸器疾患における IL-17F 及び Nrf2 の機能解析		
主査	筑波大学教授	博士（人間・環境学）	森川 一也
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	川口 敦史
副査	筑波大学講師	博士（医学）	後藤 行延
副査	筑波大学講師	博士（医学）	近藤 裕也

論文の内容の要旨

中嶋真之氏の博士学位論文は、慢性呼吸器疾患における IL-17F の影響及び Nrf2 の役割を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

第一章で著者は、気道平滑筋細胞に対する IL-17F の影響を明らかにすることを目的に研究を行っている。IL-17F は喘息や慢性閉塞性肺疾患患者の気道で増加し、好中球性炎症や疾患の重症度とも相関する、喘息の発症や病態に関与する重要な因子の一つである。著者は、気道平滑筋細胞を IL-17F で刺激すると IL-6 が誘導されること、また、TAK1、NF κ B がリン酸化されることを見出している。さらに TAK1 を阻害すると、IL-17F による NF κ B のリン酸化が抑制されること、TAK1、NF κ B を阻害すると IL-17F による IL-6 の発現誘導効果が抑制されることを明らかにしている。これらの結果から IL-17F による IL-6 の発現における TAK1-NF κ B 経路の重要性が述べられている。著者は、IL-6 が直接好中球性炎症を悪化させるだけでなく、Th17 細胞の分化においても重要な因子であることから、IL-17F に反応して気道平滑筋細胞から誘導された IL-6 が、Th17 細胞への分化を促進することでポジティブフィードバックループを形成し、さらなる Th17 細胞の反応増加（それに引き続く IL-17F の産生）を促す可能性を考察している。また TAK1 と喘息のステロイド反応性との関与が示唆されていることから、ステロイド治療抵抗性の難治性喘息の潜在的治療標的としての TAK1 の可能性を指摘している。

著者はまた、同様に気道平滑筋細胞を IL-17F で刺激することで IL-8 の発現が誘導されること、P-TEFb (CDK9) がリン酸化されることも見出している。さらに Brd4 を阻害すると、IL-17F による P-TEFb のリン酸化が抑制されること、Brd4、P-TEFb を抑制すると IL-17F による IL-8 の発現誘導効果が抑制されることを明らかにしている。一方で NF κ B を阻害しても IL-17F による IL-8 の発現は抑制されないことや、ステロイドは P-TEFb を抑制することで IL-17F による IL-8 発現を抑制することを見出している。これらの結果から IL-17F による IL-8 の発現には Brd4-P-TEFb 経路が重要であることを明らかにしている。P-TEFb は一時停止した転写伸長を再開させる重要な役割を担うが、著者の結果

は IL-17F の機能として、P-TEFb を活性化することで、気道平滑筋から IL-8 の発現を誘導することを確認したものである。また著者は、従来ステロイドは NF κ B を抑制することで炎症性サイトカインの発現を抑制すると考えられてきたのに対し、IL-17F による IL-8 の発現には NF κ B は関与せず、ステロイドは P-TEFb を抑制することで IL-17F による IL-8 の発現誘導を抑制した点が興味深いと考察している。

第二章では著者は、肺非結核性抗酸菌症における宿主因子に焦点を当てている。肺非結核性抗酸菌症の原因菌の約 90% を占めるのが *M. avium* (MAC) であり、肺 MAC 症と呼ばれる。この肺 MAC 症の発症・増悪メカニズムは十分に解明されていないが、何らかの宿主因子が関与することが推察されている。Nrf2 は細胞の恒常性を維持するマスターレギュレーターであり、黄色ブドウ球菌や肺炎球菌などの感染制御に重要な役割を果たす。これまでの多くの報告では Nrf2 の機能低下が酸化ストレスや炎症の悪化を招き、組織障害や壊死を誘導することで感染を増悪させると考えられている。しかし、肺 MAC 症における Nrf2 の役割は明らかでなく、著者はこれを明らかにすることを目的にマウスを用いた実験を行っている。まず著者は、Nrf2 欠損マウスは野生型と比較して、MAC 感染後早期に死亡すること、Nrf2 欠損マウスでは主要臓器内の菌量が増加し、肉芽腫の形成不全が認められることを明らかにしている。一方で感染肺の Th1 サイトカイン産生や酸化ストレスの程度に関しては、野生型マウス肺と Nrf2 欠損マウス肺で有意な差を認めていない。次に著者は感染肺組織における発現変動遺伝子の網羅解析を行い、Nrf2 欠損マウス肺では野生型マウス肺と比較して、NRAMP1 の発現が低下していることを見出している。NRAMP1 は MAC を含む細胞内寄生菌の疾患感受性に関わる因子であり、細胞内の鉄代謝を制御することで、菌を制御すると考えられているものである。そして著者は、MAC 感染後の気管支肺胞洗浄液中では Nrf2 欠損マウスと野生型マウスの肺胞マクロファージの細胞数に有意差を認めない一方で、Nrf2 欠損マウスの肺胞マクロファージでは、MAC 感染後の NRAMP1 の発現が低下していることを明らかにしている。これら一連の結果により、Nrf2 による新たな MAC 感染制御の機構として Nrf2-NRAMP1 経路の存在を示すに至っている。著者は、MAC の感染制御に NRAMP1 が防衛的に働くことは既報であるが、そこでは Nrf2-NRAMP1 経路が重要な役割を果たしているであろうと考察している。

第三章で著者は、以上を総括した上で、今後の展望として IL-17F の役割を詳細に検討するための *in vivo* のアプローチの必要性を述べている。また、MAC の感染増悪と NRAMP1 の遺伝子多型との相関や、加齢による Nrf2 発現低下との関連などの仮説を述べている。

審査の結果の要旨

(批評)

中嶋真之氏は慢性呼吸器疾患に関する本研究において、気道平滑筋細胞における IL-17F の新たな機能として、TAK1-NF κ B 経路を介した IL-6 を発現誘導能と、Brd4-P-TEFb 経路を介した IL-8 の発現誘導能を明らかにすることに成功している。また Nrf2 が MAC の感染制御に寄与するプロセスで NRAMP1 の発現誘導が存在することを発見するに至っている。このように本研究は興味深い知見を新たに見出した学位論文として、高く評価される。

令和元年 12 月 26 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)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。