

The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction

山村, 和彦

<https://doi.org/10.15017/1806877>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

(別紙様式2)

氏名	山村 和彦
論文名	The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction
論文調査委員	主査 九州大学 教授 吉開 泰信 副査 九州大学 教授 大賀 正一 副査 九州大学 教授 園田 康平

論文審査の結果の要旨

ヒトにおいてDOCK8の変異は、高IgE血症とアトピー性皮膚炎に特徴づけられる複合型免疫不全症を引き起こす。しかしながら、DOCK8欠損が、どのようなメカニズムでアトピー性皮膚炎を惹起するのか不明であった。今回、DOCK8欠損マウスのCD4+T細胞が、アトピー性皮膚炎の発症に関与することが知らされている掻痒惹起物質IL-31を大量に産生することを見いだした。このIL-31の産生は転写因子EPAS1に依存しており、CD4+T細胞特異的にEPAS1の発現を欠損させることで、DOCK8欠損マウスにおける皮膚炎発症が完全にキャンセルされた。EPAS1はaryl hydrocarbon receptor nuclear Translocator (ARNT)と複合体を形成して、低酸素応答を制御することが知られているが、EPAS1によるIL-31プロモーターの活性化はARNTではなく、別の転写因子であるSP1と協調して行われていた。一方、DOCK8がアダプター分子として機能し、EPAS1の核移行を負に制御していることを見いだした。以上より、EPAS1は、CD4+T細胞においてIL-31産生を介して、DOCK8欠損とアトピー性皮膚炎を機能的にリンクさせることが明らかになった。

以上の成績は、アトピー性皮膚炎の掻痒の分子機構を明らかにするとともに、皮膚炎の掻痒の治療開発につながることを期待され、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについてもほぼ適切な解答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格とした。