

IL-4 Augments IL-31-L-31 Receptor Alpha Interaction Leading to Enhanced Ccl 17 and Ccl 22 Production in Dendritic Cells: Implications for Atopic Dermatitis

見明, 彰

<https://hdl.handle.net/2324/4060057>

出版情報 : 九州大学, 2019, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : © 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license

氏 名：見明 彰

論 文 名：**IL-4 Augments IL-31/IL-31 Receptor Alpha Interaction Leading to Enhanced Ccl 17 and Ccl 22 Production in Dendritic Cells: Implications for Atopic Dermatitis**

(IL-4 は樹状細胞において IL-31/IL-31 レセプターアルファの結合を増強させ、Ccl 17 および Ccl 22 の産生を増加させる：アトピー性皮膚炎の病態における意味合い)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

強いそう痒は、アトピー性皮膚炎 (Atopic Dermatitis : AD) の特徴的な症状であり、疾患病勢と強い関わりがある。近年の研究で、IL-31 がそう痒における重要な役割を果たしていることが明らかになってきており、事実抗 IL-31 レセプターアルファ (IL-31RA) 抗体の投与によりそう痒が抑制されることで、ひいては AD の病勢が改善すると報告されている。それゆえに、IL-31 は AD におけるそう痒をコントロールする上で重要なサイトカインであると考えられているものの、どのようにして IL-31 が AD の免疫応答に関与しているのかはこれまで不明であった。また、表皮ランゲルハンス細胞 (Langerhans Cells : LC) と骨髄誘導型真皮樹状細胞 (Dendritic Cells : DC) は AD の病態形成において重要な役割を果たしているとされている。LC や DC は Ccl 17 と Ccl 22 を産生することで Th2 細胞を活性化させることで AD の病勢を増悪させることが知られており、我々は IL-31/IL-31RA 結合が Ccl 17 と Ccl 22 の産生に影響を及ぼすかどうかについて着目した。これを調べるべく、我々は骨髄由来樹状細胞 (BMDC) を IL-4 で刺激してみることにした。IL-4 は AD の病態形成においてきわめて重要な役割を担うサイトカインとして知られている。我々は、BMDC を IL-4 で刺激すると IL-31RA 発現が濃度依存的に上昇することを見出した。さらに、IL-31 単独刺激では Ccl 17 と Ccl 22 の産生に影響を及ぼさないのに対し、IL-4 と IL-31 の共存条件の下では Ccl 17 と Ccl 22 の産生が亢進することを見出した。これらの結果は BMDC における IL-31RA 発現が IL-4 により制御されていること、さらに IL-31/IL-31RA 結合が Ccl 17 および Ccl 22 産生に影響を及ぼすことで Th2 優位の免疫応答を誘導していることを示して

いる。また、乾燥大豆抽出タールであるグリテール、これは芳香族炭化水素受容体（Aryl Hydrocarbon Receptor : AHR）のリガンドとして知られているが、我々はこのグリテールが BMDC において IL-4/STAT6 経路を阻害することをこれまでに報告してきた。今回我々は、BMDC における IL-4 刺激による IL-31RA 発現亢進が、グリテールにより影響を受けるか否かについても検討した。グリテールは濃度依存的に IL-4 刺激による IL-31RA の発現を抑制した。また、グリテールは IL-4 と IL-31 の共存条件において誘導される Ccl 17 および Ccl 22 の産生を抑制した。これらの実験結果から、グリテールは樹状細胞における IL-31/IL-31RA 結合を阻害することでアトピー性皮膚炎の病勢を抑える可能性を秘めた治療選択肢であることを示唆している。

博士論文のインターネット公表確認書 Statement of Depositing My Dissertation

2020年2月5日
(Signed Date: year / month / date)

九州大学総長 殿
To: President of Kyushu University

私が執筆した下記の博士論文(全文)を、九州大学学術情報リポジトリ(QIR)に登録し、インターネット上で公表することについて、下記のとおり確認します。

By signing this form, I declare my decision to deposit an electronic copy of my doctoral dissertation into the Kyushu University Institutional Repository (QIR) and permit all contents of the dissertation to be made freely available via Internet.

<公表方法について Depositing> 公表方法は、指導教員へ確認の上、選択してください。
(Please choose the manner of publication after consultation with your supervisor.)

| |
|--|
| <input type="checkbox"/> 九州大学学術情報リポジトリ (QIR) にて公表する。 I agree to make the dissertation publicly available on QIR. <input type="checkbox"/> ただし、特許・実用新案等の申請のため、20 年 月 日以降に公表する。 (学位を授与される日から1年以内) However, due to reasons such as applications for patents and utility models, the dissertation shall be made publicly available on and after (which shall be a day within one (1) year from the conferment of a doctorate degree). |
| <input checked="" type="checkbox"/> 次のやむを得ない事由により非公表とする。 なお、博士論文の全文をインターネットにより公表できない間は、博士論文の要約を九州大学学術情報リポジトリ (QIR) にて公表する。 I request that public access to the dissertation be restricted for the following unavoidable reason(s). For the period during which public access to the full contents of the dissertation on the Internet is restricted, I will make a summary thereof publicly available on QIR. <input type="checkbox"/> ①博士論文が、立体形状による表現を含む等の理由によりインターネットの利用による公表ができない。 The dissertation is incapable of being made publicly available on the Internet, for reasons such as that it contains representations in a three-dimensional format. <input checked="" type="checkbox"/> ②博士論文が、著作権保護、個人情報保護等の理由により、博士の学位を授与された日から1年を超えてインターネットの利用により公表できない。 The dissertation is incapable of being made publicly available on the Internet even after one (1) year from the conferment of a doctorate degree, due to reasons such as copyright or personal information protection. <input type="checkbox"/> ③出版刊行、多重公表を禁止する学術ジャーナルへの掲載、特許申請等との関係で、インターネットの利用による博士論文の全文の公表により博士の学位を授与された者にとって明らかな不利益が、博士の学位を授与された日から1年を超えて生じる。(詳細を以下に記入すること) Due to a reason such as publication in printed media, contribution to academic journals which prohibit concurrent publication in other media or the filing of a patent application, it is obvious that the doctorate holder, even after one (1) year from receiving the doctorate degree, will suffer disadvantage by making the full contents of the dissertation publicly available on the Internet. (Please explain in detail) { } <input type="checkbox"/> ④その他学府においてやむを得ない事由があると認められる場合 Any other reason deemed unavoidable by the school. { } |
| 博士論文が出版社から公表予定(あるいはされている)場合、著作権を出版社に譲渡している可能性がありますので、掲載予定の雑誌情報をお知らせください。 If your dissertation was or is to be published, you may have transferred your copyright to the publisher. Please fill in the details of the publication for negotiating with publishers. Journal Title (International Journal of Molecular Sciences) Vol. No. (20(16)) Publisher (MDPI AG) Date of Issue (2019 August) |

| | | | |
|--------------------------------------|--|-------------------------------|-------------------|
| (ローマ字表記 Roman characters) | (Miake) | (ローマ字表記) | (Sho) |
| 姓 Last Name | 見明 | 名 First Name | 彰 |
| (Middle Name if you wish to declare) | | | |
| 論文題目 Title | IL-4 は樹状細胞において IL-31/IL-31 レセプターアルファの結合を増強させ、Ccl 17 および Ccl 22 の産生を増加させる：アトピー性皮膚炎の病態における意味合い | | |
| 論文題目(英語) Translated Title | IL-4 Augments IL-31/IL-31 Receptor Alpha Interaction Leading to Enhanced Ccl 17 and Ccl 22 Production in Dendritic Cells: Implications for Atopic Dermatitis | | |
| 学位授与年月日 Date of Degree Awarded | 2020 年 3 月 23 日 (year / month / date) | | |
| 学位の種類 Doctor of () | 過程博士(医学) | 学位記番号 Degree Number | 医博甲第 3345 号 |
| 論文主査名 Chief Examiner | 大賀 正一 教授 | 指導教員名 Supervisor (Advisor) | 古江 増隆 教授 |
| 論文提出学府・専攻等 | 医学系学府・研究科 医学専攻 | | |
| 連絡先 contact info | 所属 Affiliation | 九州大学医学部医学研究院 皮膚科学講座 | |
| | E-Mail | s-miake@med.kyushu-u.ac.jp | Tel 090-7385-5122 |

<注意事項 Notes>

- やむを得ない事由により博士論文の全文を公表することができず論文の要約を公表した場合、その事由が解消したときは、速やかに博士論文の全文を公表するよう手続きしてください。
If, for unavoidable reason, you are unable to make the full contents of the dissertation publicly available and only disclose a summary thereof, you are requested to take procedures to make the full contents publicly available immediately after such reason ceases to exist.
- この確認書に記載いただいた事項は、目的以外の用途には使用いたしません。
All information in this statement may not be used for any other purpose.

【お問い合わせ先 Contact Information】

学位に関すること 九州大学学務部全学教育課教務係 〒89-0395 福岡市西区元岡 744

| | |
|------------|--|
| | TEL:092-802-5935 FAX:092-802-5990 E-Mail:gapkyomu@jimu.kyushu-u.ac.jp |
| QIR に関すること | 九州大学附属図書館 e リソースサービス室リポジトリ係 〒812-8581 福岡市東区箱崎 6-10-1 TEL:092-642-2342 FAX:092-642-2330 E-Mail:qir@jimu.kyushu-u.ac.jp |