

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	末廣 昌敬
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Oncostatin M suppresses <i>IL31RA</i> expression in dorsal root ganglia and interleukin-31-induced itching (オンコスタチン M は後根神経節の <i>IL31RA</i> の発現を抑制し IL-31 により惹起される痒みを抑える)			
論文審査担当者			
主査	教授 酒井 規雄	印	
審査委員	教授 橋本 浩一		
審査委員	准教授 河野 洋平		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>アトピー性皮膚炎（AD）は、IL-4、IL-13、IL-31 などのタイプ 2 炎症性サイトカインによる痒みを特徴とする慢性炎症性皮膚疾患である。C 線維神経末端に存在する IL-31 の受容体の刺激により後根神経節（DRG）のニューロンが活性化され、痒みを引き起こす。臨床現場ではアトピー性皮膚炎に関連する痒みを治療するための抗 IL31RA 抗体であるネモリズマブと抗 IL4RA 抗体であるデュピルマブが登場し、アトピー性皮膚炎の治療は大きく変化した。本研究では IL-31 と受容体 OSMRβ を共有する IL-6 ファミリーのサイトカインであるオンコスタチン M（OSM）に着目した。OSMRβ の遺伝子異常は家族性のアミロイドーシスの原因として知られており、強い痒みと苔癬化が臨床的な特徴である。臨床的な共通点も多く、OSMRβ およびそのリガンドである OSM は AD の病態に寄与することが予測される。</p> <p>本研究は AD および乾癬患者の皮膚病変部で OSM 遺伝子発現が増加していることを確認した。さらに、健常人由来の単球が IL-4 と GM-CSF の刺激により OSM を産生することを示した。ヒトのケラチノサイトは OSM 刺激により濃度依存的に <i>CCL2</i> 遺伝子発現を増加させた。そして、AD および乾癬患者の皮膚病変部の生検皮膚組織においても <i>CCL2</i> 遺伝子の発現が高いことが確認された。<i>CCL2</i> は単球、T 細胞、樹状細胞を誘導するサイトカインであり、OSM がこれらの血球細胞の皮膚組織への誘導・分化に関与し AD の病態に関与していると考えられる。</p> <p>OSM の尾静脈投与はマウスの DRG において <i>Il31ra</i> 遺伝子の発現を抑制し、IL-31 によって惹起される痒み行動を抑制した。一方で OSM 自体は搔破行動を引き起こさず、ヒスタミンやセロトニンが引き起こす搔破行動には影響を与えなかった。本研究は OSM が痒みに対して負の制御を行っていることを示した初めての報告である。それとは対照的に OSM 刺激により IL-4 と IL-13 の受容体を構成する <i>Il4ra</i>、<i>Il13ra1</i>、<i>Il13ra2</i>、<i>Il2rg</i> 遺伝子の発現は DRG で増強することが示された。</p> <p>以上の結果から本論文は、OSM が DRG における IL-4 と IL-13 の作用を促進し、IL-31 の作用を抑制することで、AD の病態と症状における重要な内因性の調節因子である可能性を示し、AD の病態解明に寄与するものであった。また、OSM は AD 以外の皮膚疾患の皮疹部においても増加していることから、本研究は、様々な皮膚疾患における OSM の役割についての理解を深め、将来的な治療法の開発に向けた新たな指針を提供するものである。</p> <p>よって審査委員会委員全員は、本論文が末廣昌敬に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。</p>			

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	末廣 昌敬
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Oncostatin M suppresses <i>IL31RA</i> expression in dorsal root ganglia and interleukin-31-induced itching （オンスタチンMは後根神経節の <i>IL31RA</i> の発現を抑制し IL-31 により惹起される痒みを抑える）			
試問担当者			
主査	教授 酒井 規雄	印	
審査委員	教授 橋本 浩一		
審査委員	准教授 河野 洋平		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、令和6年2月1日の第103回広島大学研究科発表会（医学）及び令和6年2月7日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 尋常性乾癬を疾患対象コントロールに選んだ理由について 2 OSM と IL-31 の細胞内下流シグナルの差異について 3 アトピー性皮膚炎の痒みの経路の特徴と特異性について 4 IL-31 以外の痒みについて 5 尾静脈注射した OSM の至適濃度の決定方法について 6 アトピー性皮膚炎患者の血清中 OSM 濃度の検討に対する考察 7 アトピー性皮膚炎患者での単球の役割について 8 ヒト生体内における OSM の IL-4、IL-13、IL-31 への影響について 9 OSM 刺激によるマウス皮膚でのサイトカイン受容体遺伝子発現について 10 痛みと痒みの経路の違いについて <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			