HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	自己免疫疾患モデルにおけるTYK2の免疫薬理学的役割の研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	石崎, 雅之
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	乙第6893号
Issue Date	2013-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53947
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masayuki_Ishizaki_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

【甲 10・乙 10】（課程博士・論文博士共通）〈海大様式５〉

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士　薬科学　　氏　名　　石　崎　　雅　之

審査担当者	主　査	教　授　松　田　　正	（大学院薬学研究院）
	副　査	教　授　菅　原　　満	（大学院薬学研究院）
	副　査	教　授　下　田　和　哉	（宮崎大学医学部）
	副　査	准教授　織　谷　健　司	（大阪大学大学院医学系研究科）

学 位 論 文 題 名

自己免疫疾患モデルにおける TYK2 の免疫薬理学的役割の研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

生体は環境変化に対して恒常性を維持する機能として免疫システムを持ち、その細胞間情報伝達あるいは直接的防御機能を担うのがサイトカインであり、サイトカイン受容体からの情報伝達の代表的な経路が JAK-STAT シグナル経路である。

本論文では、JAK キナーゼファミリーの一つである TYK2 の免疫システムにおける役割に着目した。TYK2 は様々な自己免疫疾患において疾患感受性遺伝子として同定されており、最近発見されたヒト TYK2 欠損例の研究からも免疫システムの恒常性維持、特にヘルパーT (Th) 細胞による免疫系バランス制御に重要であることが示唆されている。著者は TYK2 が Th1 細胞ならびに Th17 細胞により誘導される自己免疫反応をコントロールする役割を担うと考え、サイトカイン産生、細胞分化ならびに病態発症での役割ならびに TYK2 制御による治療の可能性を、Tyk2$^{-/-}$マウスおよび TYK2 キナーゼ阻害剤を用いて下記の結果を得た。

１．*In vitro* での研究から、IL-12 および IL-23 依存的な細胞応答において TYK2 が必須の因子であることを明らかにした。また、TYK2 は病態誘導性の Th1 細胞および Th17 細胞への分化を制御し、免疫抑制性の Treg 細胞分化には影響しない細胞選択性を持つことを明らかにすることで、自己免疫疾患治療の創薬標的として魅力的なプロファイルを持つことを示唆した。

２．関節リウマチについて、Tyk2$^{-/-}$マウスが抗コラーゲン抗体誘導性関節炎（CAIA）に発症抵抗性を示すことを明らかにした。STAT リン酸化および RNA 発現解析から、Tyk2$^{-/-}$マウスでの CAIA 発症抑制に Th1/Th17 細胞の抑制が寄与していることを示唆した。

３．炎症性腸疾患について、潰瘍性大腸炎モデルである DSS 誘導性大腸炎を検討し、Tyk2$^{-/-}$マウスでは疾患活動性スコア、大腸長短縮、Th1/Th17 関連遺伝子発現が低下することを示唆した。また、クローン病モデルである TNBS 誘導性大腸炎では、Tyk2$^{-/-}$マウスが致死率を有意に改善することを示し、TYK2 が炎症性腸疾患においても重要な役割を持つことを示唆した。

４．乾癬について、TLR7 アゴニスト imiquimod (IMQ) 塗布による乾癬モデルを検討し、Tyk2$^{-/-}$マウスでは耳介腫脹、表皮肥厚ならびに好中球性炎症が軽減することを明らかにした。

そのとき、耳介 DLN では Th17 細胞が有意な減少、耳介の炎症局所では Th17 サイトカインである IL-17 および IL-22 遺伝子発現が有意に低下することを明らかにした。次いで、IMQ 塗布により誘導される IL-23 が乾癬様病態の誘導に関わると考えて IL-23 を皮内へ投与して誘導する乾癬モデルを検討し、この IL-23 誘導性乾癬モデルにおいても Tyk2$^{-/-}$マウスが耳介腫脹と Th17 サイトカイン産生を有意に軽減することを明らかにした。さらに、IL-22 のシグナル伝達に TYK2 が関わる可能性に着目し、Tyk2$^{-/-}$マウスが IL-22 投与により誘導される耳介腫脹ならびに表皮肥厚を有意に軽減し、誘導されるサイトカインならびに抗菌ペプチド類の発現低下ならびにケラチノサイト増殖の低下を引き起こすことを示し、IL-22 応答細胞がケラチノサイトであることを示唆した。最後に、TYK2 選択的キナーゼ阻害剤である tyrphostin A1 が耳介腫脹ならびに Th17 サイトカイン産生を有意に抑制することを確認し、TYK2 のキナーゼ阻害により制御可能であることを示唆した。

以上の成果を纏めると、著者は、①TYK2 は IL-12 および IL-23 のシグナルに重要な分子であり、自己免疫疾患誘導に関わる Th1 細胞および Th17 細胞に対して選択的な影響を及ぼすこと、② RA、IBD および乾癬の疾患モデルにおいて Tyk2$^{-/-}$マウスは抵抗性を示し、炎症部位またはリンパ節では Th1 細胞、Th17 細胞、または関連分子の発現が低下すること、③ 乾癬においては、IL-22 シグナル伝達にも TYK2 が重要であること、④ TYK2 阻害剤が乾癬の病態を制御しうることを明らかにした。

これを要するに、著者は、TYK2 が多様な自己免疫疾患において重要な役割をもつことを明らかにしており、自己免疫疾患の病態理解ならびに医療満足度の低い自己免疫疾患においての治療に重要な貢献をなすと考えられ、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。