



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Tyk2のマクロファージにおける機能調節と炎症応答への関与 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	平島, 洸基
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13617号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/73866
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Koki_Hirashima_review.pdf, 審査の要旨



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 平 島 洸 基

審査担当者	主 査	教 授	松 田 正
	副 査	教 授	菅 原 満
	副 査	講 師	室 本 竜 太
	副 査	教 授	下 田 和 哉（宮崎大学）

学 位 論 文 題 名

Tyk2 のマクロファージにおける機能調節と炎症応答への関与

博士学位論文審査等の結果について（報告）

マクロファージは生体内に普遍的に存在し生体防御や恒常性の維持、組織修復など重要な役割を担う細胞である。マクロファージの機能はその周囲の環境によって調節されており、炎症の拡大および収束の双方に関与する。マクロファージの機能を調節するサイトカインとして I 型 IFN (IFN- α , IFN- β 等) が知られる。骨髓細胞にマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) を添加することで分化誘導されるマクロファージ (bone marrow-derived macrophage: BMDM) は I 型 IFN を恒常的に産生し, autocrine/paracrine の様式を介して, LPS 刺激を受けると抗炎症性サイトカイン IL-10 高産生を示す性質を持つが, 一方 I 型 IFN 受容体 IFNAR1 を欠損した BMDM では LPS による IL-10 産生誘導が認められなくなることが報告されている。また、マクロファージは炎症性または抗炎症性作用を示す種々の脂質メディエータを産生する。近年、炎症収束を担う脂質メディエータとして多価不飽和脂肪酸やその代謝物であるプロテクチン・レゾルビン等の脂質由来メディエータが注目されている。細胞内での多価不飽和脂肪酸合成には脂肪酸伸長酵素 FADS や不飽和化酵素 SCD 等が役割をもつ。マクロファージから産生されるこれらの脂質メディエータの量や構成は炎症刺激後の継時推移に伴い変動すること、その変動メカニズムには核内受容体 Liver X receptor (LXR) や転写因子 sterol responsive element binding protein 1 (SREBP1) の活性調節や発現誘導が役割をもつことが報告された。したがって LXR および SREBP1 標的遺伝子の発現亢進はマクロファージの炎症抑制性質と関連すると考えられる。また、I 型 IFN はマクロファージにおいて、転写因子 STAT1 と LXR の間には互いに機能を抑制する関係性があることから I 型 IFN は STAT1 を介して LXR に抑制的に関与している可能性がある。

Tyk2 は非受容体型チロシンキナーゼであり、I 型 IFN や IL-12, IL-23 といったサイトカインのシグナル伝達を担う重要な分子である。近年では Tyk2 の機能異常が全身性エリテマトーデスや乾癬など様々な自己免疫疾患に関与することが報告され、免疫系の恒常性維持における Tyk2 の重要性が注目されている。マクロファージにおいては、Tyk2 は I 型 IFN シグナルの産生や伝達に関与することが知られており、IFN を介したマクロファージの機能調節に関与することが示唆される。しかしながらこの観点での Tyk2 機能の研究は現在までに十

分行われておらず不明点が多く残されている。

著者はマクロファージにおける機能調節の観点から Tyk2 が炎症応答において未知の役割を担っていると考え、Tyk2 欠損マウスを用いて実験を行い以下の結果を得た。

1. BMDM における IFN 応答性遺伝子および炎症抑制性質の指標である脂肪酸代謝関連遺伝子の発現を解析し、Tyk2 はマクロファージの機能調節に役割をもち、その分子機構には I 型 IFN 依存的／非依存的な機序が存在することを示した。同時に菌体成分の刺激で誘導される IL-10 産生について、既存の報告では I 型 IFN シグナルが必要とされたが、Tyk2 欠損 BMDM では IL-10 産生が増加し、IFN を介さない Tyk2 の未知の役割の存在を示唆した。

2. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) 死菌投与で誘導される急性腹腔内炎症について検討し、I 型 IFN シグナルの遮断は腹腔内炎症の程度に影響しないものの、Tyk2 欠損マウスでは腹腔内 IL-10 の高産生を介して腹腔内炎症が抑制されることを明らかにした。そのとき、腹腔内に存在するマクロファージからの IL-10 産生が Tyk2 欠損により促進されていることを示唆した。

3. マクロファージの IL-10 産生における Tyk2 の関与を検討した。Tyk2 欠損マウスの腹腔常在性細胞における *Cox-1* mRNA 発現、および腹腔内の PGE₂ 量は野生型マウスと比較して増加することを見出した。腹腔常在性細胞を *in vitro* で *P. acnes* 刺激した際の IL-10 産生は COX 阻害剤ジクロフェナクまたは PKA 阻害剤 H-89 の前処理によって有意に抑制され、特に H-89 の効果がより強い結果を得た。加えて、Tyk2 が転写コアクチベータである PGC-1 α の発現抑制に関与することで、PGC-1 α 標的である *Cox-1* の発現や菌体刺激時の IL-10 産生の程度に関与することを示唆した。

以上の研究により、著者は、Tyk2 がマクロファージの機能調節において IFN 依存的および非依存的な役割を担うことを見出し、脂肪酸不飽和化に関わる遺伝子発現に対し Tyk2 が抑制的に関与することを見出した。また Tyk2 は COX-PGE₂-PKA 経路を負に制御することで炎症応答における IL-10 産生を抑制し、生体防御に必要な炎症を誘導する役割を担うことを新知見として得た。この成果は炎症の抑制における Tyk2 阻害の有用性を支持しており、将来的に新規炎症性疾患治療法の提案に繋がることが期待される。

よって著者は、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。