HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the therapeutic strategies of psoriasis targeting novel regulatory pathways in γδT cells [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	王, 上一
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第16158号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93825
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shangyi_Wang_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）　　氏名：王　上一（Wang Shangyi）

審査委員	主査	教　授	滝　口　　満　喜
	副査	教　授	稲　葉　　睦
	副査	教　授	市　居　　修
	副査	特任准教授	高　田　　健　介

学位論文題名

Study on the therapeutic strategies of psoriasis targeting novel regulatory pathways in γδT cells
（γδT 細胞の新規制御経路とこれを標的とした乾癬の治療戦略に関する研究）

乾癬は、表皮の過剰増殖と細胞浸潤を主徴とする慢性炎症性皮膚疾患であり、その発症にはインターロイキン(IL)-23 や IL-17 などの炎症性サイトカインが関与すると考えられている。乾癬病変部では、樹状細胞やマクロファージなどの自然免疫細胞によって産生される IL-23 が、ヘルパーT 細胞に作用して IL-17 を放出させ、好中球の動員と表皮角化細胞の増殖を促進する。一方、近年の研究から、自然免疫機能を有するγδT 細胞が病変部での IL-17 の主たる産生源であることが明らかにされ、乾癬発症における γδT 細胞の役割が注目されている。本研究の目的は、この IL-17 産生 γδT (γδT17)細胞の制御機構を解明し、γδT17 細胞を標的とした乾癬治療の基盤を確立することである。

第 1 章では、核内受容体 REV-ERB を介したγδT17 細胞の制御機構の解明に取り組むとともに、この制御経路を標的とした乾癬の新たな治療法を動物モデルで試みた。REV-ERB はリガンド依存性の転写因子であり、概日リズムを調節することが広く知られている。最近、REV-ERB が IL-17 産生ヘルパーT 細胞の機能を抑制することが明らかにされたが、γδT17 細胞における REV-ERB の役割は不明であった。本研究ではまず、REV-ERB 欠損マウスの二次リンパ器官において γδT17 細胞が有意に増加することを明らかにした。合成 REV-ERB アゴニストのひとつである SR9009 は、γδT 細胞の IL-17 産生を *in vitro* および *in vivo* で抑制した。さらに、イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルマウスの皮膚に SR9009 を塗布することにより炎症症状の軽減が認められた。これらの結果から、乾癬の発症に関与するγδT17 細胞の機能が REV-ERB を介して制御され、合成リガンドによる REV-ERB 活性の調節

が乾癬の新たな治療法となり得ることが示された。

つづいて第 2 章では、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子様リガンド 1A (TL1A) と、その受容体であるデスレセプター3 (DR3) が γδT17 細胞の活性化と乾癬の発症に果たす役割を検討した。イミキモド誘発乾癬様皮膚炎モデルマウスに抗 TL1A 抗体を投与したところ、病変部位に存在する γδT17 細胞のサイトカイン産生が阻害された。脾臓および真皮の γδT17 細胞には DR3 の発現が認められ、脾臓の γδT17 細胞を TL1A と IL-23 で刺激したところ、サイトカインの産生が誘導された。IL-23 を野生型マウスに皮内投与することで誘導される乾癬様病変は、TL1A の追加投与により顕著に悪化した。一方、γδT 細胞欠損マウスでは、TL1A による病変の悪化は認められなかった。これらの結果から、TL1A–DR3 経路を介した γδT17 細胞の調節機構が乾癬の発症に関与し、新たな治療標的となる可能性が示唆された。

以上のように、本研究は、γδT17 細胞が REV-ERB、あるいは TL1A–DR3 経路の活性の調節を介して乾癬様病態の発現に関与することを解明し、さらにこれら 2 つの制御機構を標的とした病態の改善が可能なことを動物モデルで実証したものである。これらの知見は乾癬発症機序の解明に直結するとともに、その新しい治療法開発の端緒となるものである。一方、獣医療領域では複雑・多様な皮膚疾患のなかで「乾癬」の実態は不鮮明である。本研究で得られた乾癬発症・病態の分子機作は、その動物の「乾癬」の実態の把握や関連疾患の理解・整理につながる知見としてもたいへんに有用である。よって審査員一同は、上記学位論文提出者王上一 (Wang Shangyi) 氏の学位論文が北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。