

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

小牧 玲雄

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 Increased Interleukin-36 β Expression Promotes Angiogenesis in Japanese Atopic Dermatitis（日本人のアトピー性皮膚炎において Interleukin-36 β の発現上昇は血管新生を促進する）

掲載誌 International Journal of Molecular Science 2023; 24, 11104

主査 加藤 智啓

副査 大岡 正道

副査 藤井 亮爾

【論文の要旨】 近年、アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis, AD）の病態に Interleukin(IL)-36 が関与することが報告され、実際に抗 IL-36 受容体抗体が AD の改善に有効であることが分かっている。IL-36 には α 、 β 、及び γ の3種類が存在し、 α と γ についてはAD病態への関与が報告されているが、 β についてはAD病態に関与しているとの報告がない。本研究ではADにおけるIL-36 β の病態的意義をAD患者検体及び表皮角化細胞株（HaCaT細胞）を用いて検討した。【材料と方法】 1）AD病変部組織10例及び健常皮膚組織10例で、免疫組織化学染色でIL-36 β と他のAD病態関連タンパク質の発現を比較した。2）AD患者36例と健常者15例で血清IL-36 β 濃度を比較した。一部、デュピルマブ（抗IL-4/13受容体抗体）治療前後での血清IL-36 β 濃度を比較した。3）HaCaT細胞を用いIL-36 β 刺激の有無で、AD病態に関わる種々の液性因子の量をリアルタイムPCRで比較し、変化のあったものは培養上清中の濃度をELISAにて測定するとともに、各種細胞内シグナル阻害薬の影響を調べた。本研究は本学生命倫理委員会の承認を得ている（5970号及び5666号）。【結果】 1）AD病変部組織では健常皮膚組織に比べ、IL-36 β の発現が増加していた（ $p < 0.05$ ）。2）血清IL-36 β 濃度はAD患者と健常者とで有意差は無かったが、同一患者ではデュピルマブ治療後に血清IL-36 β 濃度が低下していた（ $p < 0.05$ ）。3）HaCaT細胞のIL-36 β 刺激により、VEGF-A および PlGF-1 の mRNA 量が増加するとともに（ $p < 0.05$ ）、培養上清中のVEGF-A濃度の上昇が確認された（ $p < 0.05$ ）。4）このIL-36 β 刺激によるVEGF-A濃度上昇は、PI3K、p38MAPK、およびIKK β の阻害薬では抑制されなかったが、MEK1/2の阻害薬で抑制された（ $p < 0.05$ ）。5）AD病変部皮膚では健常皮膚に比べVEGF-Aの量が増加しており（ $p < 0.05$ ）、またIL-36 β の量とCD34陽性小血管数との間には正の相関が認められた（ $r = 0.64$, $p < 0.05$ ）。【結論】 AD病変部皮膚ではIL-36 β の発現が上昇し、その結果、表皮角化細胞でのVEGF-A産生が促され、血管新生に繋がる可能性が示された。

【論文の価値】 IL-36 β がVEGF-Aを介して血管新生に繋がる可能性などAD病態への関与することを示唆した価値ある論文である。

【審査概要】 主査・副査のほか、数名の陪席者を得て、PCを用いた約20分の発表、約40分の質疑応答が行われた。発表は理路整然として、分かりやすいものであった。質疑応答では、AD以外の疾患も調べておくのが良かったのではないかと、血清IL-36 β の高いAD患者と低いAD患者の間で臨床的差異はなかったか、IL-36 β での細胞刺激に対する各種阻害薬の効果をみる実験では無刺激の細胞を対照として加えるべきではなかったか、など多くの質問がなされたが、申請者は真摯な態度で的確に回答していた。発表・質疑応答の後に英語参考文献の一部の和訳により英語読解力を評価し、審査を終了した。

最終試験結果の要旨

【研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価】 ADに関する病態に広い知識を持ち、また本研究を基礎とした次の研究を検討しているなど研究意欲も十分であった。発表・質疑応答は円滑でコミュニケーション能力も高かった。審査に臨む態度は真摯であった。英語読解力も良好であった。以上より、小牧玲雄君は学位(博士)授与に値すると判断された。