

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	江島 亜希
論文題目	アレルギー性気道炎症におけるアンドロゲンによる 2 型ヘルパー T 細胞抑制機構の解析		
(論文内容の要旨)			
<p>近年、免疫機能と免疫疾患に性差があることが注目されている。例えば、自己免疫疾患やアレルギー疾患の多くは女性で頻度が高い。この原因の一つとして性ホルモンの関与が考えられるが、性ホルモンがどのように免疫機能を制御しているか不明な点が多い。アレルギー疾患である喘息は、幼少期では男児に多いが、成人では女性の罹患率が高いため、性ホルモンの影響を受けていると考えられる。そこで、申請者は喘息における性ホルモンの役割を明らかにするために、アレルギー性気道炎症における性ホルモンの T 細胞に対する作用を解析した。</p> <p>まず、野生型の雌雄マウスにイエダニ抗原を投与して気道炎症を誘導すると、雌マウスでより重度の気道炎症を発症した。次に、T 細胞特異的なアンドロゲン受容体 (AR) およびエストロゲン受容体 (ER) 欠損マウスを作製し、イエダニ抗原を用いて気道炎症を誘導した。T 細胞特異的 AR 欠損雄マウスは対照マウスよりも重度の気道炎症を発症したが、T 細胞特異的 ER<math>\alpha</math>/<math>\beta</math>ダブル欠損雌マウスでは差がなかった。したがって、主にアンドロゲンが T 細胞に作用して気道炎症を抑制することが示された。さらに、Th2 細胞に対するアンドロゲンの作用を調べるために、Th2 細胞の分化培養実験を行った。T 細胞特異的 AR 欠損マウスのナイーブ CD4 T 細胞にジヒドロテストステロンを添加して Th2 細胞分化条件下で培養すると、Th2 細胞からの IL-4 と IL-13 産生が減少したが、T 細胞特異的 AR 欠損マウス由来の Th2 細胞では減少しなかった。したがって、アンドロゲンが Th2 細胞からのサイトカイン産生を抑制することが示された。さらに、卵白アルブミン (OVA) を認識する OT-II TCR トランスジェニック AR 欠損 Th2 細胞を野生型マウスへ移入すると正常に定着したが、OVA を再投与するとより重度の気道炎症を誘発した。したがって、アンドロゲンは記憶 Th2 細胞の活性化を抑制することが示された。次に、アンドロゲンによる気道炎症抑制機構を探索するために、網羅的な遺伝子発現解析を行った。AR 欠損 Th2 細胞は細胞周期と Th2 細胞分化に関連する遺伝子を高発現しており、p38 の負の調節因子である <i>Dusp2</i> を低発現していた。さらに、クロマチン免疫沈降法により AR が <i>Dusp2</i> 遺伝子座の 5'非翻訳領域の結合配列に結合すること、レポーター解析により AR が <i>Dusp2</i> 遺伝子の転写を活性化することを明らかにした。最後に、レトロウイルスベクターを用いて Th2 細胞に DUSP2 を過剰発現させると、IL-4 の発現が抑制されることが示された。以上の結果から、アンドロゲンが DUSP2 の発現を誘導し、Th2 細胞のサイトカイン産生と記憶 Th2 細胞の活性化を抑制することで気道炎症を減弱させることが明らかになった。したがって、本研究結果はアレルギー疾患の性差の解明に寄与するところが大きい。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

免疫機能と免疫疾患に性差があることが注目されている。アレルギー疾患である喘息は成人では女性の罹患率が高いが、その原因は未解明の点が多い。そこで、申請者は喘息における性ホルモンの役割を明らかにするために、アレルギー性気道炎症における性ホルモンのT細胞に対する作用を解析した。

まず、申請者は野生型の雌雄マウスにイエダニ抗原を投与してアレルギー性気道炎症を誘導したところ、雌マウスがより強い気道炎症を発症した。次に、T細胞特異的なアンドロゲン受容体 (AR) およびエストロゲン受容体 (ER) 欠損マウスに気道炎症を誘導したところ、T細胞特異的AR欠損マウスは対照マウスよりも重度の気道炎症を発症したが、T細胞特異的ER $\alpha$ / $\beta$ ダブル欠損マウスは対照マウスと差がなかった。したがって、主にアンドロゲンがT細胞に作用して気道炎症を抑制することが示された。さらに、Th2細胞に対するアンドロゲンの作用を調べるために、Th2細胞の分化培養実験を行った。T細胞特異的AR欠損マウスのナイーブCD4 T細胞にジヒドロテストステロンを添加してTh2細胞分化条件下で培養すると、Th2細胞からのIL-4とIL-13産生が減少したが、T細胞特異的AR欠損マウス由来のTh2細胞では減少しなかった。したがって、アンドロゲンがTh2細胞からのサイトカイン産生を抑制することが示された。また、卵白アルブミン (OVA) を認識するOT-II TCRトランスジェニックAR欠損Th2細胞を野生型マウスへ移入すると正常に定着したが、OVAを再投与すると移入細胞でのKi67発現が上昇し、より重度の気道炎症を誘発した。したがって、アンドロゲンは記憶Th2細胞の活性化を抑制することが示された。次に、アンドロゲンによる気道炎症抑制機構を探索するために網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、AR欠損Th2細胞は細胞周期とTh2細胞分化に関連する遺伝子を高発現しており、サイトカイン産生の負の調節因子であるDUSP2を低発現していた。さらに、ARがDusp2遺伝子座の5'非翻訳領域の結合配列に結合し転写を活性化すること、Th2細胞にDUSP2を過剰発現させるとIL-4の発現が低下することが示された。

本研究により、アンドロゲンがDUSP2の発現を誘導し、Th2細胞のサイトカイン産生と記憶Th2細胞の活性化を抑制することで気道炎症を減弱させることが明らかになり、喘息の性差の機序の一端が解明された。自然リンパ球などT細胞以外の細胞に対する性ホルモンの作用などが、今後の課題として挙げられる。

以上のように、本論文には生命科学に関する高度で幅広い学識、免疫学の研究分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見や概念が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、令和5年2月7日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日