

京都大学	博士 ( 医学 )	氏名	中島俊樹
論文題目	A novel susceptibility locus in the <i>IL12B</i> region is associated with the pathophysiology of Takayasu arteritis through IL-12p40 and IL-12p70 production ( <i>IL12B</i> 領域に存在する新規疾患感受性一塩基多型はIL-12p40およびIL-12p70の産生を介して高安動脈炎の病態生理と関連する)		
(論文内容の要旨)			
<p>高安動脈炎は大動脈とその主分枝を侵す炎症性疾患で、IL-6、IL-18などの炎症性サイトカインが病態に関与しているとされている。また、HLA-B*52と高安動脈炎の相関が指摘されており遺伝的要因が病態に関与していると考えられているが、詳細な病態については明らかになっていない。治療としては副腎皮質ホルモンが奏功するものの難治例も多く、免疫抑制薬も効果が不十分でありさらなる治療法の確立が求められている。</p> <p>近年、高安動脈炎の新規疾患感受性一塩基多型(SNP)として<i>IL12B</i>領域に存在するrs6871626が報告された(Terao et al. Am J Hum Genet, 2013)。<i>IL12B</i>領域はIL-12p70とIL-23の共通サブユニットであるIL-12p40をコードし、IL-12p70およびIL-23はそれぞれT-Helper-1細胞(Th1細胞)およびT-Helper-17細胞(Th17細胞)の分化・成熟に必須のサイトカインである。高安動脈炎におけるこれらのサイトカインの産生量とSNPとの関係は明らかにされていない。そこで本研究ではこれらのサイトカインの高安動脈炎患者での産生について調べ、上記の<i>IL12B</i> SNPにおけるリスクアレルの有無で層別化して比較することを目的とした。</p> <p>44人の高安動脈炎患者および19人の健常者の血漿中IL-12p40、IL-12p70、IL-23の濃度をELISA法で測定した。次に、20人の高安動脈炎患者および14人の健常者末梢血から単球を単離し、IFN-<math>\gamma</math>およびリポポリサッカライドで刺激して上清中のサイトカインをELISA法で測定した。加えて、末梢血単核細胞におけるCD4陽性細胞中のIFN-<math>\gamma</math>陽性細胞(Th1細胞)およびIL-17A陽性細胞(Th17細胞)の割合をフローサイトメトリーにより測定した。</p> <p>血漿中IL-12p40とIL-12p70および単球培養上清中IL-12p70が高安動脈炎患者で健常者よりも有意に高値であった(いずれも<math>p &lt; 0.01</math>)。血漿中および単球培養上清中IL-23は患者・健常者間で有意差を認めなかった。<i>IL12B</i> SNPにおけるリスクアレルの有無で層別化すると、血漿中IL-12p70はリスクアレル有り群(<math>n=31</math>)で、なし群(<math>n=13</math>)より有意に高く(<math>p=0.012</math>)、単球培養上清中IL-12p40およびIL-12p70はリスクアレル有り群(<math>n=14</math>)で、なし群(<math>n=6</math>)よりも有意に高値であった(それぞれ<math>p=0.025</math>、<math>p &lt; 0.01</math>)。CD4陽性IFN-<math>\gamma</math>陽性細胞(Th1細胞)の割合はリスクアレルをもつ患者(<math>n=14</math>)で持たない患者(<math>n=6</math>)より有意に高かった(<math>p=0.037</math>)が、CD4陽性IL-17A陽性細胞(Th17細胞)の割合は両群間で有意差を認めなかった。</p> <p>以上より、<i>IL12B</i>領域に存在する高安動脈炎の疾患関連SNPはIL-12p40およびIL-12p70の産生亢進に影響し、これらのサイトカインの産生亢進が高安動脈炎の病態生理に関連する可能性が示唆された。また、このことより、IL-12p40やIL-12p70を標的とした薬剤が高安動脈炎の治療に応用できる可能性がある。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

高安動脈炎は大動脈とその第一分枝を侵す血管炎である。その病態形成には遺伝的要因が関与していると考えられており、*IL12B*領域に位置する一塩基多型(SNP)が疾患感受性遺伝子として報告されたが、このSNPが高安動脈炎の病態にどう関与するのかは検討されていない。本研究では*IL12B*領域がコードするIL-12p40と、それを構成要素とするIL-12p70、IL-23の血漿中濃度やマクロファージによる産生能を調べ、SNPリスクアレルの有無による違いを検討した。結果、血漿中のIL-12p70濃度やマクロファージのIL-12p40、IL-12p70の産生能は高安動脈炎患者で健常者に比べて有意に高値であった。さらに、高安動脈炎患者内でも血漿中のIL-12p40、IL-12p70の濃度やマクロファージのIL-12p40、IL-12p70、IL-23の産生能がリスクアレル持つ患者の方が持たない患者よりも有意に高かった。また、IL-12p70はTh1細胞への分化に、IL-23はTh17細胞への分化に関与するため、Th1およびTh17細胞の割合についても検討したところ、高安動脈炎患者およびリスクアレルを持つ患者でTh1細胞が優位となる傾向が明らかとなった。以上より、高安動脈炎の疾患感受性遺伝子である*IL12B*のSNPリスクアレルは、IL-12p40、IL-12p70の産生亢進を介してヘルパーT細胞のTh1細胞への分化に影響し、高安動脈炎の病態形成に関与する可能性が示唆された。

以上の研究は高安動脈炎の病態形成機序の解明に貢献し、治療法の改善に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成29年12月19日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降