

氏名	岡本幸代
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5208 号
学位授与の日付	平成 27 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Anti-IL-12/23 p40 Antibody Attenuates Experimental Chronic Graft-versus-Host Disease via Suppression of IFN- $\gamma$ /IL-17-Producing Cells (抗 IL-12/23 p40 抗体は慢性 GVHD のマウスモデルにおいて、IFN- $\gamma$ /IL-17 double-producing 細胞を抑制することで、GVHD を軽減化する)
--------	--

論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 吉野 正 教授 豊岡伸一
--------	--------------------------

### 学位論文内容の要旨

近年 Th2 細胞に加えて Th1 細胞や Th17 細胞も慢性移植片対宿主病(cGVHD)の病態に関与することが明らかになってきた。IL-12 は Th1 細胞を誘導し、IL-23 は Th17 細胞を増幅し IFN- $\gamma$ /IL-17 double-positive 細胞を誘導する。p40 は IL-12 と IL-23 に共通のサブユニットであり、抗 p40 抗体は両方のシグナル経路を阻害することが出来る。我々は cGVHD マウスモデルに対して抗 p40 抗体を投与しその効果を検討した。抗 p40 抗体を投与した同種移植マウスにおいて cGVHD の改善がみられ、末梢リンパ節の IFN- $\gamma$  single-positive と IFN- $\gamma$ /IL-17 double-positive 細胞はいずれも抗 p40 抗体群で減少していた。IFN- $\gamma$  と IL-17 のサイトカイン産生も抗 p40 抗体群のリンパ球で低下し、血清中の IFN- $\gamma$  と IL-17 濃度も減少していた。donor IL-17<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 細胞における T-bet の発現は抗 p40 抗体群では減少しており、IL-22 の減少も伴っていた。一方 ROR- $\gamma$ t と AHR の発現は抗 p40 抗体群で減少していなかった。抗 p40 抗体はより病原性の高い IFN- $\gamma$ /IL-17 double-positive 細胞 (alternative Th17) を抑制することで cGVHD を軽減すると考えられた。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、慢性 GVHD マウスモデルにおいて、IL-12 と IL-23 の共通サブユニット分子 p40 に対する中和抗体を投与し、IL-12R および IL-23R からシグナルが入らない様にしてやることにより、alternative Th17 (IL-17 と IFN $\gamma$  を同時に産生する、T-bet $\uparrow$ , ROR- $\gamma$ t $\downarrow$ , IL-23 依存性) および Th1 (IFN $\gamma$  を産生する、IL-12 依存性) のリンパ節、皮膚における数の減少、逆に classical Th17 (ROR- $\gamma$ t $\uparrow$ , IL-17, IL-10 を産生する、TGF $\beta$  と IL-6 に依存性) の増加をもたらす結果、皮膚および唾液腺における病理学的 GVHD 所見を軽減できることを証明した。慢性 GVHD の病理メカニズムの一端を明らかにした重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。