

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

松山敏之氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 **IL-8 produced by T cells is under the control of dopamine signaling**
(T細胞から産生されたIL-8はドーパミンシグナルの制御下にある)

雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology (2018) doi: 10.1111/cen3.12472

著者名 Toshiyuki Matsuyama, Masaaki Kawano, Rie Takagi, Kazuyuki Nakagome,
Kazuaki Chikamatsu, Sho Matsushita

論文の要旨及び判定理由

重症慢性気道炎症には好酸球性炎症だけでなく、好中球性炎症が関与しており、Th2応答やIL-33のILC2を介した好酸球性炎症に加え、Th1/17応答に由来する経路とILC3を介した経路による好中球性炎症の関与が示唆されている。本研究において著者は、重症慢性気道炎症の好中球性炎症を免疫学的な観点からアプローチし、T細胞が直接好中球性炎症に与える影響とそのシグナルを解析した。

ヒト健常末梢血より分離した末梢血単核球(peripheral blood mononuclear cells: PBMCs)、およびPBMCsから作成したThクローン細胞をドーパミンD2様受容体 (R) アンタゴニスト、ドーパミンD2様アゴニスト、cAMP阻害剤と共培養させ、好中球遊走因子であるIL-8を測定した。また混合リンパ球培養反応 (Mixed Lymphocyte Reaction: MLR) を用いてアロ反応性Th1/2/17クローン細胞を作製し、アロ反応性Th1/2/17クローン細胞のTh1/2/17サイトカインとIL-8の相関性を検討した。

活性化T細胞からのIL8産生がドーパミンD2様Rアンタゴニストによって増強され、cAMP阻害剤によって抑制された。PBMCsをカンジダ抗原で刺激した系で産生されるIL-8産生はドーパミンD2様アゴニストであるプラミペキソールやロピニロールで抑制がみられた。また、アロ反応性Th1/2/17クローン細胞から産生されるIL-8はTh1/17サイトカインと正の相関関係にあった。

以上のことから、活性化T細胞からのIL-8産生にはドーパミンシグナルが関与しており、そのIL-8産生はD1様Rを介したドーパミンシグナルが正に、またD2様Rのそれが負に関与していると考えられる。アロ反応性Th1/17クローン細胞が産生するTh1/Th17サイトカイン産生とIL-8産生には正の相関関係がみられ、Th2サイトカイン産生とIL-8産生には相関関係がみられなかった。Th2は好中球性炎症を増強する作用は弱く、Th1/Th17応答に由来するIL-8が好中球性気道炎症を増強しているものと考えられる。

本研究は好中球性慢性炎症疾患における好中球性炎症をドーパミンD2様Rアゴニストによって抑制できる可能性を示唆するものである。今後の好中球性慢性炎症疾患の治療戦略の一助となる可能性があり、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

（審査年月日） 平成30年9月4日

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）
脳神経内科学分野担任 池田 佳生 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
病理診断学分野担任 小山 徹也 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
腎臓・リウマチ内科学分野担任 廣村 桂樹 印