

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 池田 詩子

	主査	教授	今村	雅寛
審査担当者	副査	教授	西村	孝司
	副査	教授	笠原	正典
	副査	教授	清野	研一郎
	副査	教授	本間	さと

学 位 論 文 題 名

**1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and all-trans retinoic acid synergistically inhibit
the differentiation and expansion of Th17 cells**
(活性型ビタミンD₃とオールトランスレチノイン酸は
Th17細胞の分化増殖を相乗的に抑制する)

活性型ビタミン D₃ (1,25D₃) は様々な免疫調整作用を持ち、Th1/Th2 バランスを Th2 へシフトさせる。近年、IL-17 を産生する CD4T (Th17) 細胞が、従来 Th1 細胞が原因とされてきた自己免疫疾患にも深く関与していることも明らかとなってきた。本研究では、1,25D₃ およびビタミン A の誘導体であるオールトランスレチノイン酸(ATRA)が Th1 のみならず Th17 細胞分化を抑制するか否かを検討した。その結果、1,25D₃ が Th1 のみならず Th17 細胞分化を抑制し、1,25D₃ と ATRA との併用で Th17 細胞への分化を相乗的に抑制することも見出した。さらに、これらの薬剤はマウスのみならずヒトの Th17 細胞の分化・増殖にも抑制効果があり、IL-17 を産生する CD8T (Tc17) 細胞に対しても抑制的であることを確認した。Th17 細胞及び Tc17 細胞の制御は IL-17 関連疾患の治療に有効であり、両薬剤の併用は Th17 細胞の分化・増殖抑制に相乗効果を持ち、それぞれの薬剤の投与量を減らし得ることを示し、臨床応用への可能性を広げることができた。

審査では、副査本間さと教授から 1,25D₃ と ATRA の濃度設定の妥当性、1,25D₃ と ATRA の共通の核内受容体 (RXR) に対する競合の可能性、副査笠原正典教授からは、両薬剤ともに Th17 細胞の増殖より分化に高い効果が認められた理由、副査清野研一郎教授からは、両薬剤の樹状細胞への作用と感染防御能低下、副査西村孝司教授からは自己免疫疾患の予防面での vitamin D 摂取の意義、主査今村雅寛教授からは、合成レチノイド (Am80) 投与の可能性について質問があり、発表者はいずれの質問に対しても概ね適切な回答をなし得た。

この論文は、1,25D₃ が Th1 や Th17 細胞などへの免疫調整能力を発揮する上で問題となる高カルシウム血症を ATRA との併用による相乗効果で克服し得ることが期待される点で高く評価され、今後の IL-17 関連疾患の治療への応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。