

学位授与番号：甲 1090 号

氏 名：吉原 有希

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 31 年 1 月 23 日

学位論文名：

IL-10-producing regulatory B cells are decreased in patients with atopic dermatitis

（アトピー性皮膚炎患者における IL-10 産生制御性 B 細胞の検討）

学位論文審査委員長：教授 桑野和善

学位論文審査委員：教授 斎藤三郎 教授 黒坂大太郎

# 論 文 要 旨

氏 名	吉原 有希	指導教授名	朝比奈 昭彦
<p>主論文</p> <p>IL-10-producing regulatory B cells are decreased in patients with atopic dermatitis (アトピー性皮膚炎患者における IL-10 産生制御性 B 細胞の検討)</p> <p>Yuki Yoshihara, Yozo Ishiuj, Ayumi Yoshizaki, Miki Kurita, Mitsuha Hayashi, Takaoki Ishiji, Hidemi Nakagawa, Akihiko Asahina, Koichi Yanaba Journal of Investigative Dermatology (doi:10.1016/j.jid.2018.08.016)</p> <p>要旨</p> <p><b>【背景・目的】</b></p> <p>アトピー性皮膚炎は慢性に経過する代表的な皮膚アレルギー疾患であるが、明確な病因については明らかになっておらず、病因の解明や新規治療薬の開発が望まれる。近年、抑制性サイトカインである interleukin(IL)-10 を産生することで過剰な免疫応答を制御する B 細胞サブセットが明らかになってきた。主に IL-10 のみを産生し、B 細胞全体による IL-10 産生の大部分を担うサブセットを B10 細胞とし他に存在しうる制御性 B 細胞と区別して考えられるようになった。既に関節リウマチや全身性エリテマトーデス、天疱瘡や乾癬における B10 細胞の機能異常について報告があるため、本研究ではアトピー性皮膚炎患者における B10 細胞の役割について検討した。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>アトピー性皮膚炎患者 26 名及び健常人 25 名を対象とし、末梢血単核球を採取し、B 細胞サブセット各種をフローサイトメトリーにて解析した。患者群は Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)を用いて軽症群(SCORAD &lt; 50)と重症群(SCORAD 50≤)に分類した。B10 細胞については治療前後の変化も解析し、血清中各種サイトカイン濃度の測定も行なった。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>アトピー性皮膚炎患者の重症群では健常人と比較して B10 細胞が減少していた。B10 細胞は重症群で有意に減少しており、重症度や血清 TARC 値と相関した。血清 IL-6 値が皮疹の重症度と相関して上昇しており、血清 TARC 値、B10 細胞数とも相関した。in vitro において rhIL-6 を添加した環境で刺激したところ、健常人では B10 細胞が増加したのに対して、重症アトピー性皮膚炎では変化しなかった。シクロスポリン全身療法での治療後に B10 細胞数が増加した。</p> <p><b>【結論】</b></p> <p>重症アトピー性皮膚炎患者では B10 細胞の機能異常が示唆される。また、血清 IL-6 濃度が病態形成に関与している可能性があることがわかった。</p>			

## 学位論文審査結果の要旨

平成 31 年 1 月 8 日に、齊藤三郎教授、黒坂大太郎教授と共に審査いたしました吉原有希氏の学位論文審査についてご報告申し上げます。主論文は只今学長先生より紹介されました論文であり、*Journal of Investigative Dermatology* (2017 年の Impact factor 6.4) に 2018 年に掲載された論文であります。なお、本論文は、原著ではなく、letter to the editor であるため、現在の学位審査施行規則にのっとり大学院委員会に申請され、原著論文と同等に取り扱ってよいと判断されたうえで研究科委員会にて学位審査に入った経緯がございます。

指導教授は、皮膚科学講座教授 朝比奈明彦先生であります。

審査は、まず吉原氏によって、アトピー性皮膚炎患者の病態形成における IL-10 産生制御性 B 細胞（以下 B10 細胞）の役割に関するプレゼンテーションが行われ、続いて、審査委員より、多くの質問がなされました。まず、アトピー性皮膚炎患者では、健常人と比較して B10 前駆細胞は減少していないが B10 細胞が減少しているのはなぜか、B10 細胞は減少しているのに血清中 IL-10 は健常人と差がないのはなぜか、IL-6 は *in vitro* において健常人の B10 細胞を増加させるが、アトピー性皮膚炎患者の B10 細胞を増加させないのはなぜか、血清中 B10 細胞の検討ではなく、皮膚局所の B10 細胞、IL-10 の役割を明らかにする研究が重要ではないか、など多くの質問がなされました。吉原氏は、細胞数が少ない B10 細胞を標的とする実験の困難さや限界、皮膚局所で行われた実験結果をふまえて、質問に的確に回答されました。審査委員で協議致しました結果、プレゼンテーションは明快で、研究内容は、新規性、独創性があり、今後の発展が期待されると判断いたしました。