

学位授与番号：甲 1096 号

氏 名：栗田 美紀

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 31 年 3 月 13 日

学位論文名：

**Expression of T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain on CD4<sup>+</sup> T cells in patients with atopic dermatitis.**

（アトピー性皮膚炎患者の CD4<sup>+</sup>T 細胞における TIGIT 発現の検討）

学位論文審査委員長：教授 嘉糠洋陸

学位論文審査委員：教授 大橋十也 教授 黒坂大太郎

# 論文要旨

氏名	栗田 美紀	指導教授名	朝比奈 昭彦
主論文			
Expression of T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain on CD4 <sup>+</sup> T cells in patients with atopic dermatitis (アトピー性皮膚炎患者の CD4 <sup>+</sup> T 細胞における TIGIT 発現の検討)			
Miki Kurita, Mami Chihara, Yuki Yoshihara, Yoza Ishiui, Takaoki Ishiji, Akihiko Asahina, Koichi Yanaba			
Journal of Dermatology (2018) <a href="https://doi.org/10.1111/1346-8138.14696">https://doi.org/10.1111/1346-8138.14696</a>			
要旨			
【背景・目的】			
T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain (TIGIT)は、主に T 細胞に発現する共阻害受容体である。近年の研究から TIGIT は様々な自己免疫疾患において重要な役割を果たすことが分かっているが、アトピー性皮膚炎におけるその役割は未だ不明である。本研究ではアトピー性皮膚炎患者の臨床的特徴と、CD4 <sup>+</sup> T 細胞における TIGIT の発現との関連性を調べることを目的とした。			
【方法】			
フローサイトメトリーでアトピー性皮膚炎患者および健常人の CD4 <sup>+</sup> T 細胞、CD4 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup> CCR7 <sup>+</sup> セントラルメモリーT 細胞、CD4 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup> CCR7 <sup>-</sup> エフェクターメモリーT 細胞、および CD <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup> 制御性 T 細胞における TIGIT 発現を測定し比較した。また、疾患重症度との相関の検討や、細胞増殖実験を行った。			
【結果】			
アトピー性皮膚炎患者では健常人に比べ、CD4 <sup>+</sup> T 細胞における TIGIT の発現が増加していた。中でも、アトピー性皮膚炎患者ではエフェクターメモリーT 細胞および制御性 T 細胞において TIGIT の発現が増加していた。疾患重症度別では、CD4 <sup>+</sup> T 細胞における TIGIT の発現が、軽症群の患者では健常人に比べ有意に増加しており、重症群の患者では低下していた。血清 thymus and activation-regulated chemokine および血清 IgE 値は、CD4 <sup>+</sup> T 細胞における TIGIT の発現と負の相関があった。さらに、細胞増殖実験では、CD4 <sup>+</sup> T 細胞に発現する TIGIT はアトピー性皮膚炎患者において CD4 <sup>+</sup> T 細胞の細胞増殖を阻害すると分かった。			
【結論】			
本研究から、アトピー性皮膚炎において CD4 <sup>+</sup> T 細胞の TIGIT は CD4 <sup>+</sup> T 細胞に対して抑制的にはたらき、CD4 <sup>+</sup> T 細胞に慢性的な皮膚の炎症を抑制するために増加しているものと考えられる。			
本研究はアトピー性皮膚炎の病態形成に TIGIT が関与している可能性を示唆した。			

## 学位論文審査結果の要旨

栗田美紀氏の学位申請論文は、主論文1冊1編より成ります。略歴と要旨はお手元にある通りです。主論文の英語題名は「**Expression of T - cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain on CD4<sup>+</sup> T cells in patients with atopic dermatitis**」、日本語題名は「アトピー性皮膚炎患者の CD4<sup>+</sup> T 細胞における TIGIT 発現の検討」と題するもので、英文誌 *Journal of Dermatology* 誌（同誌の IF は 2.778）に掲載されたものです。指導教授は、皮膚科学講座の朝比奈昭彦教授です。以下、この論文に基づく論文審査委員会の結果をご報告申し上げます。

栗田氏は、アトピー性皮膚炎において、T 細胞に発現する共阻害受容体 **T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain (TIGIT)** が病態に関与するとの仮説のもと、CD4<sup>+</sup>T 細胞における TIGIT の発現との関連性解析を実施しました。その結果、栗田氏は、アトピー性皮膚炎において TIGIT は CD4<sup>+</sup>T 細胞に対して抑制的に機能し、皮膚炎の病態形成を複雑に調節している可能性を明らかにしました。

公開学位審査会は去る平成 31 年 2 月 7 日、審査委員として大橋十也、黒坂大太郎両教授ご臨席のもと開催されました。席上、各教授から、アトピー性皮膚炎の対象患者を成人に限った理由は何か、TIGIT 欠損による表現型はどのようなものがあるか、TIGIT 自身の発現制御機構について、関節リウマチ等他の疾患における TIGIT の役割、臨床応用に向けての次の重要なステップは何と考えるか、など、多数の質問・指摘があり、栗田氏は、これらの質問に対して未発表の実験データも活用し、的確な回答を致しました。よって、学位審査委員会は慎重審議の結果、本論文を学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第です。なお、審査の過程で **thesis** の修正が必要な箇所が複数指摘されましたが、後日適切に修正され、再提出されたことを申し添えます。