



Title	Aryl hydrocarbon receptor deficiency in T cells suppresses the development of collagen-induced arthritis
Author(s)	中濱, 泰祐
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59357
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	中 濱 泰 祐
博士の専攻分野の名称	博 士 (理学)
学 位 記 番 号	第 2 5 4 5 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	Aryl hydrocarbon receptor deficiency in T cells suppresses the development of collagen-induced arthritis (T細胞における Aryl hydrocarbon receptor の欠損はコラーゲン誘導関節炎を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岸 本 忠 三 (副査) 教 授 黒 崎 知 博 教 授 改 正 恒 康 教 授 仲 哲 治

論 文 内 容 の 要 旨

Aryl hydrocarbon receptor (Ahr) is a ligand-activated transcription factor that belongs to the basic helix-loop-helix/PER-ARNT-SIM family. During immune responses, Ahr is activated by such ligands as 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin to regulate the generation of regulatory T cells and modulate the balance between Th17 and Treg cells. The author's group and others demonstrated that Ahr is expressed in naïve T cells in response to TGF- β and IL-6, and contributes to the differentiation of Th17 cells. More recently, Ahr was shown to play an important negative regulatory role in proinflammatory responses in macrophages stimulated with lipopolysaccharide (LPS). Although Ahr is known to perform important roles in immune regulation, how Ahr modulates rheumatoid arthritis (RA)-related immune responses in individual cell populations is unknown.

Here, the author shows that Ahr deficiency ameliorated collagen-induced arthritis (CIA), a mouse model of RA. Collagen-immunized Ahr knockout (KO) mice showed decreased serum levels of such proinflammatory cytokines as interleukin (IL)-1 β and IL-6. The Th17 and Th1 cell populations in lymph nodes from these mice decreased and increased, respectively, whereas the percentage of regulatory T (Treg) cells was unchanged. Interestingly, a lack of Ahr specifically in T cells significantly suppressed CIA development, whereas Ahr deficiency in macrophages had no effect. These findings indicate that the development of experimental autoimmune arthritis depends on the presence of Ahr in T cells, and that Th1/Th17 balance may be particularly important for this process.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究において、申請者はAryl hydrocarbon receptor (Ahr) がTh17細胞の分化や炎症性サ

イトカインの産生を制御し、関節リウマチのモデルであるcollagen-induced arthritis (CIA) の増悪に寄与している事を明らかにした。また、申請者はT細胞あるいはマクロファージ特異的にAhrを欠損しているマウスを作製し、CIAの実験を行った。その結果、T細胞特異的にAhrを欠損しているマウスにおいては、Ahr欠損マウスと同様にCIAが顕著に抑制されている事を明らかにした。申請者の発見はT細胞におけるAhrの発現が関節リウマチの増悪に寄与している可能性を示しており、Ahrが関節リウマチの創薬ターゲットと成り得る事が期待される。ゆえに学位に値するものと認める。