論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報　告　番　号	甲　第　1200　号	氏　　名	枝　光　智　大
論 文 審 査 担 当 者	主　　査　　関　島　良　樹 副　　査　　竹　下　敏　一　・　菅　野　祐　幸		

（論文審査の結果の要旨）

恒常活性化型 AhR を表皮特異的に発現させた AhR-CA マウスは、アトピー性皮膚炎に類似した表現型を発症する。先行研究により、AhR-CA マウスの表皮では神経栄養因子 Artemin（Artn）が高発現しており、Artn 中和抗体によって痒み過敏が改善することが示された。*Artn* 遺伝子上流の DNA には AhR-CA 蛋白質が結合する領域があることが ChIP-seq より明らかにされているが、この場所は *Artn* 遺伝子から 52 kb と遠く離れた場所に位置するため、エンハンサーとして機能しているのか不明だった。

本研究では、CRISPR/Cas によるゲノム編集技術を用いて、AhR-CA 結合領域の XRE を含む配列を欠失した $Artn^{\Delta XRE}$ マウスを作製し、*Artn* 遺伝子が AhR によって直接制御されるか調べた。また、$Artn^{\Delta XRE}$ マウスを用いて AhR-CA マウスの病態に対する Artn の寄与を調べた。

その結果、枝光は次の結論を得た。

1. AhR アゴニストをマウス皮膚に塗ることで AhR 依存的に表皮において Artn の発現が誘導された。
2. *Artn* 遺伝子上流の XRE を欠失することで、AhR アゴニストによる Artn の発現誘導は抑制された。
3. AhR-CA マウスと比較して、AhR-CA::$Artn^{\Delta XRE}$ マウスの表皮における Artn の発現誘導は抑制された。
4. AhR-CA マウスと比較して、AhR-CA::$Artn^{\Delta XRE}$ マウスでは機械刺激により誘導される掻破行動が減少した。
5. AhR-CA マウスで観察される連続掻破行動は、アルテミン中和抗体の投与により減少した。

これらの結果より、*Artn* 遺伝子 52 kb 上流の XRE は機能しており、AhR は *Artn* 遺伝子を直接制御していることが明らかにされた。AhR により誘導される Artn は痒み過敏状態の形成に寄与しており、AhR-Artn 経路がアトピー性皮膚炎に対する新しい治療薬になることが期待された。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。