

様式 5)

指導教員 承認印	主	副	副
	㊟	㊟	㊟

学 位 (博 士) 論 文 要 旨

論文提出者	生物システム応用科学府 共同先進健康科学専攻 (博士課程) 平成 23 年度入学 氏名 張 孝善 ㊟				
主指導教員氏名	田中 あかね	副指導教員氏名	松田 浩珍	副指導教員氏名	
論文題目	アトピー性皮膚炎における皮膚 pH と皮膚バリアとの関連性に関する研究				
論文要旨 (2,000 字程度)					
<p>アトピー性皮膚炎は増悪と寛解を繰り返す慢性皮膚疾患であり、乾燥、かゆみ、発赤などの臨床症状を呈し、経皮水分蒸発量と血中免疫グロブリン E の増加を特徴とする。アトピー性皮膚炎の病因にはまだ不明な点が多いが、環境および遺伝学的要因、皮膚バリア機能の障害、免疫学的異常、知覚過敏などの複合的な要因によって発生すると考えられている。最近、皮膚バリア機能の異常がアトピー性皮膚炎の重要な発症原因であると考えられるようになった。皮膚バリア機能が低下すると、水分蒸発が上昇し皮膚の乾燥が誘発される。これは外部からのアレルゲンの侵入を容易にして、皮膚に存在する抗原提示細胞と免疫担当細胞との接触を誘発、最終的に Th2 型のアレルギー反応が惹起される。アトピー性皮膚炎における Th2 型の炎症反応に重要な初期因子としては、ケラチノサイトから放出される胸腺間質性リンパ球新生因子 (Thymic stromal lymphopoietin, TSLP) が知られている。アトピー性皮膚炎の患者の皮膚で増加する TSLP は、直接ランゲルハンス細胞を活性化させ、リンパ節への移動を促進する。リンパ節に移動したランゲルハンス細胞は、naïve T cell の増殖とエフェクター細胞への分化を誘導して Th2 型の免疫反応を増強する。正常な皮膚の pH は弱酸性に保たれているが、アトピー性皮膚炎患者では皮膚 pH が上昇することが報告されている。しかし、皮膚 pH の上昇の原因や皮膚バリア機能の損傷との関連性はまだ明らかとなっていない。そこで本研究では、アトピー性皮膚炎における皮膚 pH の変化とそれに伴う皮膚バリア機能の損傷メカニズムとの関係、皮膚バリア機能の損傷からアレルギー性炎症へと至る一連のプロセスについて解析した。</p> <p>第一章では、ヒトアトピー性皮膚炎の自然発症モデルである NC/Tnd マウスを用いて、アトピー性皮膚炎の臨床症状の発現と同時に皮膚バリアの損傷の一つのパラメータである経皮水分蒸散量の増加、皮膚 pH の上昇、さらに皮膚の上皮組織における様々な因子の発現動態を調べた。空気清浄を行っている環境で飼育した SPF NC/Tnd マウスはアトピー性皮膚炎を発症せず、この時経皮水分蒸散量や皮膚 pH は上昇しなかった。しかしながらコンベンショナル環境で飼育し、生</p>					

後 7 週齢前後からアトピー性皮膚炎を発症するコンベンショナル NC/Tnd マウスでは、皮膚炎の発症に伴って経皮水分蒸散量や皮膚 pH が上昇した。皮膚ケラチノサイトから産生されるセリンプロテアーゼは、弱酸性の環境では活性化されないが、pH が上昇すると活性が強くなり、角質層の皮膚剥離を誘発する。そこで、ケラチノサイトに発現するセリンプロテアーゼの発現を調べたところ、カリクレイン 5(KLK5)の発現亢進が認められた。同時に、protease-activated receptor (PAR) 2 や TSLP の産生も亢進していた。このことから、アトピー性皮膚炎の発症に伴い皮膚 pH が上昇すると、KLK5 が活性化して PAR2 を開裂し、TSLP の産生が誘導されて、Th2 型免疫反応が誘発される可能性が示唆された。

第二章では、化粧品の pH 調整剤としても使用されているラクトビオン酸 (LBA) を用いて、アトピー性皮膚炎が発現した NC/ Tnd マウスの治療実験を行った。皮膚の pH が弱酸性に保たれるように LBA を毎日塗布すると、経皮水分蒸散量の減少と臨床症状（痒み、発赤、浮腫、乾燥、擦過傷など）の改善、皮膚での炎症性サイトカインの低下、皮膚の肥満細胞や好酸球の減少が認められた。この時上皮組織での KLK5 および PAR2 の発現と、TSLP 産生の低下が確認された。このことから、アトピー性皮膚炎を発症している皮膚において、pH を弱酸性に保つことにより皮膚炎症状が緩和すること、pH の低下が KLK5 の発現を抑制することで皮膚炎症状を改善することが示唆された。

第三章では、SPF 環境で飼育しアトピー性皮膚炎を発生していない SPF NC/Tnd マウスに 1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (TMG) を塗布して実験的に皮膚の pH を上昇させ、皮膚炎が惹起されるかどうかを確認した。皮膚 pH を上昇させると、皮疹が形成させ、経皮水分蒸散量の増加、かゆみに関連するサイトカインの増加とともに擦過行動の増加、皮膚での炎症性サイトカインの発現増加が認められた。皮膚を組織学的に観察すると、表皮の肥厚および炎症制細胞の浸潤が顕著であった。この時、表皮における KLK5 および PAR2 の発現、TSLP の産生が増加していた。しかし、対照群として C57BL/6 マウスの皮膚に TMG を塗布しても、皮膚 pH はすぐに弱酸性に回復し、経皮水分蒸散量が軽度上昇したのみであった。このことから、アトピー素因を有する NC/Tnd マウスにおいて、皮膚の pH が上昇すると弱酸性に回復しにくく、結果として KLK5 の活性化が起こり、皮膚炎や痒みが惹起されてしまうことが示唆される。

これらをまとめると、アトピー素因を有する個体における皮膚 pH の上昇は、KLK5 の活性化を誘導することで、PAR2—TSLP 経路を經由して Th2 型のアレルギー性炎症を惹起、アトピー性皮膚炎の病態形成に関連するものと考えられた。本研究から、アトピー性皮膚炎に治療においては、皮膚の pH を弱酸性に維持することがきわめて重要であることが示された。