

(様式11)

論文審査の要旨 (課程博士)

生物システム応用科学府長 殿

審査委員 主査 田中 あかね ⑩
副査 柴田 重信 ⑩
副査 松田 浩珍 ⑩
副査 田中 秀幸 ⑩
副査 野村 義宏 ⑩

学位申請者	平成 <u>23</u> 年度入学 学籍番号 <u>11702109</u> 氏名 <u>張 孝 善</u>
申請学位	博士 (生命科学)
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
論文審査要旨 (2,000 字程度) <p>アトピー性皮膚炎は慢性炎症性皮膚疾患として乾燥症、かゆみ、発赤、及び経皮水分蒸発量と血中 IgE の増加を特徴とする。アトピー性皮膚炎の病因はまだ正確に分からないが、環境的、遺伝学的原因、皮膚バリアの損傷、そして免疫学的異常やかゆみなどの複合的な関係によって発生すると考えられている。</p> <p>最近、皮膚バリアの機能異常はアトピー性皮膚炎の重要な原因であると考えられている。さらに、フィラグリニン (Filaggrin) の遺伝的欠乏は皮膚バリアの損傷を誘発してアトピー性皮膚炎の重要な原因であると報告されている。フィラグリンは角質層の主要な構造蛋白質として、物理的な張力と付着性に寄与する。また、フィラグリンは自然保湿因子に分解され、角質層の水分保持に重要な役割を果たしている。</p> <p>皮膚バリアの損傷は外部からアレルゲンの侵入を誘導して、皮膚に存在する antigen presenting cell と炎症関連細胞との接触を誘発、最終的に Th2 炎症反応を誘発する。アトピー性皮膚炎で Th2 炎症反応と皮膚バリアの損傷を関連付けることが thymic stromal lymphopoietin (TSLP) である。TSLP は keratinocyte のような上皮細胞で生産されるし、アトピー性皮膚炎患者の皮膚で発現が増加する。TSLP は直接 Langerhans cell を活性化させ、リンパ節への移動、naïve CD4+ T cell を CD4+ Th2 cell への増殖と分化を誘発して Th2 炎症を起こす。また、皮膚内の TSLP は直接知覚神経に作用して、激しいかゆみを誘発する可能性がある。しかし、アトピー性皮膚炎で皮膚バリアの損傷による TSLP の生産メカニズムについてはよく知られてない。</p> <p>NC/Tnd マウスは日本で発見された近交系として、空気が浄化されていない一般的な環境、conventional 環境で飼育されている場合は 6-8 週齢から自発的に皮膚炎が誘発される。この皮膚炎は臨床病理学的にヒトアトピー性皮膚炎と非常に類似している。アトピー NC/Tnd マウスではセラミドの減少、経皮水分蒸散量の増加などを含む皮膚バリアの損傷が起こる。しかし、アトピー性皮膚炎の初期の皮膚バリアの損傷を誘導するメカニズムについてはまだ検討されてない。</p> <p>私たちは、アトピー NC/Tnd マウスでの皮膚バリアの損傷と皮膚からの TSLP 生産の増加を確認した。しかし、このような皮膚バリアの損傷の原因の一つであるフィラグリニンの発現はむしろ増加した。</p> <p>皮膚の酸性化は透過障壁の恒常性、角質層の耐久性、抗菌作用の活性化などに貢献する。また、角質層の酸性化は細胞外の脂質結合、そしてセラミド生産酵素の活性にも影響を与える。pH 上昇による皮膚バリアの回復の遅れとセリンプロテアーゼの活性化は報告している。さらに、アトピー性皮膚炎患者では皮膚の pH が上昇するという事実は広く知られている。</p>	

セリンプロテアーゼは角質層に皮膚薄利を誘発することにより、上皮組織の分化と皮膚バリア機能に重要な役割を果たしている。皮膚の角質層にはカリクレイン関連ペプチダーゼ 5 (Kallikrein-related peptidase 5, KLK5)、KLK7、KLK14 が存在している。KLK5 は角質層のプロテアーゼカスケードの重要な調節者として作用してアトピー性皮膚炎などの炎症性疾患で発現が増加すると報告されている。

KLK5 の活性は protease-activated receptor2 (PAR2)、TSLP 発現を誘発する。PAR2 は keratinocyte で発現し、炎症性皮膚疾患とその関連性が知られている。そして KLK 活性化による皮膚バリアの損傷は皮膚の炎症、アレルギー反応に重要な中継局であることが提案されている。しかし、アトピー性皮膚炎の初期の皮膚から serine protease の増加されているメカニズムについてはよく知られていない。

私たちは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、conventional NC/Tnd マウスの皮膚 pH の上昇と KLK5、PAR2、TSLP の活性と分泌の増加を正面した。また、皮膚の pH の変化によって KLK5、PAR2、TSLP の活性化の変化とそれに伴う皮膚バリアの損傷、炎症反応の誘発を確かめた。

この研究から皮膚 pH 調節がアトピー性皮膚炎の治療に重要な因子であることを示唆している。