

(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 _____ (印)
副査 _____ (印)
副査 _____ (印)
副査 _____ (印)
副査 _____ (印)

学位申請者	共同先進健康科学 専攻 平成 22 年度入学 学籍番号 10702108 氏名 樋口 裕明
申請学位	博士 (生命科学)
論文題目	マンゴスチン果皮抽出物のアトピー性皮膚炎予防効果に関する研究

論文審査要旨 (2,000 字程度)

アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す皮膚疾患であり、アレルギー炎症を伴う掻痒及び乾燥性の湿疹を主病変とする。アトピー性皮膚炎の原因は複雑であり、遺伝的素因と環境要因が複数関係し発症すると考えられている。しかし、その主たる病態は、免疫学的異常と皮膚バリア機能異常とされている。従って、予防治療の標的はその2点に絞られている。特に前者に焦点があてられ、免疫調節剤であるステロイド外用薬やタクロリムス軟膏が用いられている。その有効性は科学的に立証されているがともに副作用が報告されている。そのため、これら治療薬の使用量を減らすことができる安全な“予防薬”の開発が望まれる。本研究では、古くから東南アジア地域に生息するマンゴスチンの果皮に注目し、アトピー性皮膚炎予防効果及びその有効成分と作用メカニズムの解明を目指したものである。

I章では、マンゴスチン果皮の抽出物(ME)の各種免疫細胞の機能に及ぼす影響について *in vitro* で検証した。表皮組織培養系において ME は TSLP の mRNA 発現を抑制した。一方で、リンパ球からの IFN- γ の mRNA 発現を抑制し、早期および慢性期の炎症を抑制する可能性が示唆された。また、B 細胞からの IgE 産生を直接阻害し、更に肥満細胞の IgE を介した脱顆粒を抑制し、IgE を介したアレルギー反応を抑制する可能性が明らかにされた。ケラチノサイト細胞株である PAM212 の増殖を抑制した。以上のことから、ME が包括的にアトピー性皮膚炎を予防する可能性が示唆された。

II章では、ME の各種免疫細胞に対する効果における有効成分の探索を行い、その結果、ME 中に最も多く含まれるキサントン、 α -マンゴスチン及び γ -マンゴスチンが主要活性成分であることを証明した。更に、ME をアトピー NC/Tnd マウスに投与したところ、 α -マンゴスチンは血漿中で検出されたが、 γ -マンゴスチンは検出限界以下であった。以上のことから、 α -マンゴスチンは生体内でも効果を発揮する主要な活性成分である可能性が示唆された。

III章では、NC/Tnd マウスへの ME の経口投与が、アトピー性皮膚炎症状ならびに mRNA 発現に及ぼす影響を検証した。その結果、NC/Tnd マウスへの ME (250 mg/kg/日) の 6 週間の経口投与により、皮膚臨床症状スコア、血漿中総 IgE 量、搔破行動、経表皮水分喪失量の上昇、表皮肥厚等のアトピー性皮膚炎症状が抑制された。更に、ME 投与マウス皮膚の real-time PCR 解析の結果、対照飼料群と比較して、TSLP、MDC、Eotaxin-2、IL-4、IFN- γ 、神経成長因子などの炎症および痒みに関わる遺伝子の mRNA 発現が低下していた。これらにより、ME は、臨床症状また、mRNA レベルでも、炎症・痒み・表皮バリア機能低下を抑制する可能性が示唆された。

以上の研究成果は、ME が新たなアトピー性皮膚炎発症予防物質となる可能性を示すものである。

本研究の成果は、Journal of Dermatology の審査付論文として掲載予定である。研究結果はアトピー性皮膚炎の新奇予防物質に関し新規知見を加えるものであり、評価できる。また、成果論文は英文により作成されたものであり、語学力に関しても十分な能力を有しているものと判断される。

博士論文に関しては、研究の論旨に一貫性があり適切に記述され、博士論文審査基準に適合していることを確認した。なお、予備審査および公聴会には当該学生が出席し、主査・副査から直接指導を受け、さらに口頭試問に回答した。その結果、論文提出者は研究者として十分な研究推進能力を持ち、博士論文最終試験審査基準を充たしていると判断した。