

京都大学	博士 (医科学)	氏 名	Otsuka Masayuki
論文題目	Cutaneous Liver X Receptor Activation Prevents the Formation of Imiquimod-Induced Psoriatic Dermatitis (皮膚の liver X 受容体の活性化はイミキモド誘導乾癬モデルの形成を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>Psoriasis is a chronic inflammatory and proliferative skin disorder. Crosstalk of inflammatory cytokines and lipid mediators in the epithelial-immune microenvironment of the skin is involved in psoriasis development, which is stimulated by the disorder of lipid metabolism. Liver X receptors (LXRs) are known to regulate lipid metabolism and inflammation, but their role in psoriasis has not been fully investigated.</p> <p>In order to investigate the role of LXR in psoriasis, I topically applied LXR agonist, GW3965 on imiquimod-induced psoriasis mice model for 7 days. I found that topical LXR activation prevented the development of imiquimod-induced psoriatic dermatitis in mice. To further understand the effect on activated LXR in preventing imiquimod-induced psoriasis on a transcriptomic and lipid mediator level, I performed real-time quantitative polymerase chain reaction to evaluate the level of psoriasis-related genes and lipidomic respectively. Transcriptional and lipidomic analyses revealed that topical GW3965 downregulated the expression of psoriasis-related genes, such as Cxcl1, Cxcl2, Ccl20, Il1a, Il1b, Il17a, and Il23, and reduced the expression levels of cyclooxygenase-2 and production of prostanoids in the lesional skin. In vitro analysis demonstrated that GW3965 reduced the expression of psoriasis-related genes in keratinocytes stimulated by interleukin-1β or imiquimod.</p> <p>In conclusion, cutaneous LXR activation prevents the development of psoriasis in an animal model. The results highlight the suppression in the production of arachidonic acid metabolism in the development of psoriasis and propose LXR and its response genes as the potential therapeutic targets.</p>			

(論文審査の結果の要旨)

乾癬は慢性の炎症性・増殖性皮膚疾患である。乾癬の発症には、様々な炎症性サイトカインの産生や脂質の代謝が関与していることが知られる。Liver X 受容体 (LXR) は、脂質代謝や炎症の制御に関わる分子であるが、乾癬における役割は十分には解明されていない。これを明らかにする為に、イミキモド誘発乾癬モデルマウスに 7 日間 LXR アゴニスト GW3965 を併用する実験を行った。皮膚局所的に LXR を活性化することで、イミキモド誘発乾癬性皮膚炎の発症が抑制された。遺伝子発現や脂質メディエーターの産生の変化を検討した結果、GW3965 を塗付することで、皮膚における *Cxcl1*、*Cxcl2*、*Ccl20*、*Il1a*、*Il1b*、*Il17a*、*Il23* 等の乾癬関連遺伝子の発現が低下し、またシクロオキシゲナーゼ-2 の発現レベルやプロスタノイドの産生量が減少することが明らかとなった。In vitro の解析では、GW3965 がインターロイキン-1 β やイミキモドで刺激された表皮角化細胞における乾癬関連遺伝子の発現を抑制することが明らかとなった。

以上の研究は乾癬の病態の解明に貢献し、LXR とその応答遺伝子を治療の標的として有用である可能性を提案したものであり、乾癬の新たな治療法の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医科学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 2 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降