

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	Catharina Sagita Moniaga
論文題目	Flaky Tail Mouse Denotes Human Atopic Dermatitis in the Steady State and by Topical Application with <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> Extract. (Flaky tail マウスは定常状態および <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> 抽出物の塗布によりアトピー性皮膚炎と同等の病態を呈する)		
(論文内容の要旨)			
アトピー性皮膚炎は、多くの人が罹患するありふれた病気でありながら、満足できる治療法は依然確立されておらず、病態を適切に反映する動物モデルを見出すことは重要な課題である。近年、フィラグリン遺伝子の変異による表皮バリア機能の異常がアトピー性皮膚炎の発症に相関することが報告された。フィラグリンは表皮の最終分化に関わり、表皮内の水分保持、化学物質や病原体といった外来抗原に対するバリアの形成を担うタンパクである。フィラグリン遺伝子を欠損するヒトでは、有意にアトピー性皮膚炎の発症頻度が上昇する。Flaky tail (Flg^{fl}) マウスは、フィラグリン遺伝子座に変異を持つ自然発生マウスであるが、アトピー性皮膚炎の病態モデルとしての妥当性についてはまだ検討されていない。そこで今回の研究ではFlg^{fl}マウスを用いて定常状態における皮膚症状、および外的刺激に対する応答性を観察した。Flg^{fl}マウスは、SPF環境下においても皮膚の紅斑、びらん、痂皮を自然形成し、アトピー性皮膚炎と類似した皮膚症状を呈した。組織学的検討では、表皮の肥厚、真皮のリンパ球浸潤、線維肥厚を認め、さらには真皮浅層における脱顆粒した肥満細胞の増加が観察された。次に、アトピー性皮膚炎患者では皮膚のバリア機能に異常を呈することが特徴であることから、Flg^{fl}マウスの皮膚バリア機能を検討した。経皮的水分蒸散量、および塗布した蛍光ハプテンの経皮膚的透過量が共に野生型に比べて増加しており、内から外、および外から内の両方向のバリア機能が障害されていることが示唆された。さらに免疫学的状態を検討したところ、SPF環境下にもかかわらず血清中総IgE量が有意に増加し、また、皮膚の所属リンパ節の著明な腫大を認めた。一方で脾腫は認めなかった。このことから、皮膚バリア機能の障害により活発な免疫応答が誘導されていることが示唆された。アトピー性皮膚炎患者において接触皮膚炎が生じやすいか否かという問いは未だ解決されていない。この問題を検討するためにFlg^{fl}マウスの耳介にPMAを塗布し、刺激性接触皮膚炎を誘導したところ、反応の増強を認めた。さらには、ハプテンの経皮感作による接触過敏反応の増強、およびそれに伴うインターフェロンγの産生増加を認めた。対照的に、タンパク抗原を腹腔内に投与して感作を誘導した系では野生型と同等の反応を示した。この結果は、皮膚のバリア機能が皮膚免疫応答に大きな影響を与えていることを示唆しており、アトピー性皮膚炎の病態解明への手がかりとなる知見である。ダニ由来抗原がアトピー性皮膚炎の原因、もしくは増悪因子となりうること、また、フィラグリン遺伝子の変異とダニ抗原特異的IgEの産生に強い相関があることが臨床的に知られている。そこで<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>抽出物を用いた皮膚炎を誘導し、フィラグリン欠損の病態への関与を検討した。この実験モデルにおいてもFlg^{fl}マウスでは皮膚炎の増強を認めた。これらの結果から、Flg^{fl} マウスがヒトのアトピー性皮膚炎の適切な病態モデルとなる可能性が示され、また、アトピー性皮膚炎の病態形成に皮膚バリア機能異常の存在が重要であることが示唆される。			

(論文審査の結果の要旨)
アトピー性皮膚炎は、皮膚バリア機能障害が皮膚免疫応答に介在して起こる慢性の難治性皮膚疾患であり、副作用が少ない有効な治療薬の開発が求められている。その問題に取り組むために、病態を適切に反映する動物モデルの作製が重要課題とされてきた。近年、フィラグリン遺伝子の変異がアトピー性皮膚炎の発症に関連することが報告された。Flaky tail (Flg^{fl}) マウスは、フィラグリン遺伝子座に変異を持つ自然発症マウスであるが、アトピー性皮膚炎の病態モデルとしての妥当性についてはまだ検討されていなかった。そこで本マウスを用いて皮膚症状、および外的刺激に対する応答性を観察した。Flg^{fl}マウスは、SPF環境下においてもアトピー性皮膚炎と類似した皮膚症状を自然発症した。また、経皮的水分蒸散量、および蛍光ハプテンの経皮膚的透過量が野生型に比べて増加していた。さらに血清中総IgE量の増加と皮膚の所属リンパ節の著明な腫大を認めた。その他、Flg^{fl}マウスでは刺激性接触皮膚炎、ハプテンによる接触過敏反応、および<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>抽出物を用いた皮膚炎のいずれも増強することが見出された。従って、Flg^{fl} マウスを用いることにより、皮膚のバリア機能が皮膚免疫応答に大きな影響を与えていること、そして、Flg^{fl} マウスがヒトのアトピー性皮膚炎の病態モデルとなる可能性が示唆された。 以上の研究は、アトピー性皮膚炎の病態モデルの確立に貢献しその病態解明に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）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、平成 24 年 10 月 15 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。