

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1438 号

Yokukansan adjusts glutamate signaling in NC/Nga mice skin and human epidermis

(抑肝散は NC/Nga マウス皮膚とヒト表皮のグルタミン酸シグナル伝達を調整する)

若林 満貴 (わかばやし まき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

グルタミン酸は、主に中枢神経系における興奮性シナプスの神経伝達に関与しているが、皮膚などの非神経組織の細胞シグナル伝達分子としても機能する可能性が指摘されている。グルタミン酸受容体のひとつである NMDA 受容体は角化細胞にも存在し、その増殖および分化を調節し、皮膚バリア機能の修復に関与している。また、グルタミン酸シグナル伝達において、グルタミン酸トランスポーターも重要な働きを担っており、放出されたグルタミン酸の再利用や除去を行っている。

近年、日本の伝統的な漢方薬である抑肝散が、中枢神経系のグルタミン酸シグナル伝達を調節し、NMDA 受容体の拮抗作用を有することが示された。一方、我々はこれまでに、抑肝散がアトピー性皮膚炎モデルマウスである NC / Nga マウスの皮膚炎を改善することを報告してきた。そこで、抑肝散がグルタミン酸シグナル伝達に関与した結果、皮膚炎が改善したという仮説を立てた。そこで NC / Nga マウスの皮膚とヒト培養角化細胞におけるグルタミン酸シグナル伝達に対する抑肝散の影響を検証した。

NC/Nga マウスは皮膚炎を発症すると、皮膚におけるグルタミン酸濃度が上昇したが、抑肝散投与によって、皮膚炎発症群と比べてグルタミン酸濃度は有意に減少した。

細胞レベルでは、ヒト角化細胞の細胞密度が高くなるほどグルタミン酸濃度が上昇したことから、角化細胞自身がグルタミン酸を産生していることが示された。角化細胞を抑肝散で刺激すると、角化細胞内のグルタミン酸濃度は低下した。また、NMDA 受容体のサブユニットである NMDAR2D 受容体の mRNA 発現は低下し、グルタミン酸トランスポーターである GLAST の mRNA 発現は上昇した。

この結果、角化細胞がグルタミン酸の産生源となりうること、さらに抑肝散が皮膚におけるグルタミン酸シグナル伝達に影響を及ぼすことを示した。グルタミン酸は、神経伝達物質として必要不可欠であるが、皮膚炎においては過剰に産生される。抑肝散は角化細胞の過剰なグルタミン酸産生を抑制し、NMDAR2D、GLAST の mRNA 発現を制御した。

以上より、抑肝散は中枢神経だけでなく、表皮にも影響を及ぼすことが示された。