

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1549 号

Protease allergen and tape stripping synergistically promote skin inflammation and antibody production via an IL-33-independent mechanism

(プロテアーゼアレルゲンとテープストリッピングは IL33 非依存的に、相乗的に皮膚炎症および抗体産生を促進する)

清村 咲子 (しむら さきこ)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、ダニ、カビ、花粉など環境中のアレルゲンや黄色ブドウ球菌に含まれるプロテアーゼ活性の重要性に着目し、パパインをプロテアーゼアレルゲンのモデルとして経皮的に塗布するマウスモデルを解析している。皮膚バリア機能障害は、アトピー性皮膚炎の病因の一つとして注目されているが、遺伝的要因 (フィラグリン変異など) とともに、後天的要因であるアレルゲン暴露も皮膚バリア機能障害を悪化させることが報告されてきた。本論文のマウスモデルでは、プロテアーゼの塗布だけでなく、テープストリッピングにより角質を除去した状態において、より著しい応答がみられている。また、プロテアーゼ存在下では、本来それ単独では経皮的に塗布されてもアレルギー応答を起こさないタンパク質に対して、特異的抗体の産生の増強がみられている。これは、プロテアーゼ活性を有しないアレルゲンへの感作が共存するプロテアーゼアレルゲンにより促進されることを示唆する。近年注目されているサイトカインである IL-33 は呼吸器アレルギーだけでなく皮膚アレルギーとの関連が近年報告されている。しかし、本研究で用いたプロテアーゼ感作のマウスモデルでは経気道感作と気道炎症には必須であるが経皮感作には必要ではないことが明らかになった。また、経皮感作成立後の経気道プロテアーゼ抗原チャレンジに対する応答は IL-33 依存的であり、興味深い。今後、さらに詳細な解析を行うことで、このマウスモデルにおける様々な免疫応答が、どのような経路を介して誘導されているかを解明する手がかりが得られると思われる。本論文で構築したマウスモデルは、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の初期感作や増悪およびアレルギーマーチの機序解明において、有用であると考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。