授与機関名　順天堂大学

学位記番号　甲第 2437 号

Three sensitization models via skin with different conditions show distinct features in the antigen protease dependency in sensitization and subsequent airway challenge

異なる状態の皮膚を介したプロテアーゼ抗原感作モデルは、感作および気道炎症惹起におけるプロテアーゼ活性依存性において異なる特徴を示す

木蜜 徹（きみつ　とおる）

博士（医学）

論文審査結果の要旨
本論文は、経皮抗原感作の際の皮膚の状態の相違が、皮膚炎症およびその後の気道炎症において抗原のプロテアーゼ活性依存性などが異なる特徴をもたらすことをマウスモデルを用いて明らかにしたという点で、臨床的に意義ある論文である。本研究では、無処置、テープストリッピング（TS）または界面活性剤（SDS）による処置を施した耳介皮膚を介してパパインまたはプロテアーゼ活性阻害剤処理パパイン塗布を行い、皮膚炎症、バリア機能、掻破行動、血清中抗体、所属リンパ節細胞のヘルパーT 細胞のサイトカイン応答、およびその後のパパインまたは阻害剤処理パパインの経鼻チャレンジにより誘導される気道炎症を解析した。無処置・TS モデルでは即時型の強い掻痒、SDS モデルでは持続型の弱い掻痒を認めた。バリア破壊と耳介腫脹は無処置モデルでは認めず、TS・SDS モデルで誘導された。血清中の抗体ならびに Th2/17/22 分化がみられ、特に SDS モデルで Th17/22 の応答が顕著だった。SDS モデルにおける Th2 分化以外は、解析項目のすべてがプロテアーゼ活性に依存していた。気道炎症に関しては、TS モデルでは経皮感作、点鼻チャレンジどちらのパパインのプロテアーゼ活性に対しても依存性があり、SDS モデルではどちらにおいても依存性がなかった。本論文で用いた３モデルの機序解析は、環境アレルゲンや常在菌由来のプロテアーゼによるアトピー性皮膚炎および喘息における感作・発症・増悪の機序の理解と治療標的の同定につながる可能性がある。 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。