

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2588 号

Carbon dioxide inhibits UVB-induced inflammatory response by activating the proton-sensing receptor, GPR65, in human keratinocytes

二酸化炭素は表皮角化細胞においてプロトン感受性受容体 GPR65 を活性化することで UVB 誘導性の炎症応答を抑制する

佐山 慧門 (さやま けいもん)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、皮膚における二酸化炭素 (CO₂) の炎症抑制作用を初めて明らかにした基礎及び臨床的に意義のある論文である。筆者らは表皮角化細胞において、CO₂ が紫外線 B 波 (UVB) 誘導性の tumor necrosis factor- α (TNF α) や interleukin-6 (IL-6) といった主要な炎症性サイトカインの発現を抑制することを明らかにした。また、本炎症抑制作用は CO₂ の電離に伴う細胞外 pH の低下を介することを見出した。その作用機序としては、CO₂ による pH の低下を細胞膜に存在するプロトン感受性受容体である G protein-coupled receptor 65 (GPR65) が感知し、細胞内において cyclic adenosine monophosphate (cAMP) の産生を促進することで、UVB 照射に伴う nuclear factor kappa B (NF- κ B) 経路の活性化が抑制されることを明らかにした。これらの検討は、CO₂ が炎症抑制作用を有することを見出しただけでなく、その作用機序の一端を明らかにした点において重要である。更に筆者らは、健常男性 (日本人、20-50 歳、n=9) の上腕内側部に CO₂ を含有した製剤を負荷する試験を行い、CO₂ がヒト皮膚における UVB 誘導性の紅斑を有意に抑制することを見出した。細胞レベルで見出した作用をヒトにおいても確認できた点はトランスレーショナルリサーチの観点からも有意義である。以上から、CO₂ は皮膚の炎症抑制に寄与するユニークなガス分子であることが考えられ、炎症・免疫機構の乱れを原因とする皮膚症状に対する適応が期待される。

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。