

学位授与番号：乙 3 1 3 2 号

氏 名：谷野 千鶴子

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 12 月 22 日

学位論文名：

HaCaT 表皮角化細胞による CCL22 産生の機序

主論文名：

Mechanism of Macrophage-Derived Chemokine/CCL22 Production by HaCaT Keratinocytes.

（HaCaT 表皮角化細胞による CCL22 産生の機序）

学位審査委員長：教授 桑野和善

学位審査委員：教授 近藤一博 教授 松浦知和

論文要旨

論文提出者名	谷野 千鶴子	指導教授名	中川秀己 教授
--------	--------	-------	---------

主論文題名

Mechanism of Macrophage-Derived Chemokine/CCL22 Production by HaCaT Keratinocytes

(HaCaT 表皮角化細胞による CCL22 産生の機序)

Chizuko Yano, Hidehisa Saeki, Mayumi Komine, Shinji Kagami,
Yuichiro Tsunemi, Mamitaro Ohtsuki, Hidemi Nakagawa.

Annals of Dermatology, 2015; 27, 152-156.

アトピー性皮膚炎 (AD) は増悪・寛解を繰り返す、瘙痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、その病態には Th2 型の炎症が重要な役割を果たしている。Th2 型のケモカインとして CCL17 (TARC) と CCL22 (MDC) が知られている。以前に我々は、皮膚表皮角化細胞である HaCaT 細胞からの TNF- α と IFN- γ による CCL17 の産生は、NF- κ B (nuclear factor- κ B) や p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) の阻害剤で抑制されるが、ERK (extracellular signal-related kinase) の阻害剤では影響を受けず、EGFR (epidermal growth factor receptor) の阻害剤では逆に促進されることを示した。しかし、もう 1 つの Th2 ケモカインである CCL22 に関しては、その産生に関するシグナル伝達系の詳細な解析はなかった。そこで今回我々は、HaCaT 細胞による CCL22 の産生機序の解析を行い、CCL17 の結果と比較検討することにした。

HaCaT 細胞からの TNF- α と IFN- γ による CCL22 の産生は、NF- κ B、p38 MAPK、ERK、EGFR、JNK (c-Jun N-terminal kinase)、JAK (Janus kinase) のいずれの阻害剤によっても抑制され、これらのシグナル伝達系の関与が考えられた。したがって、HaCaT 細胞における CCL22 の産生機序は、CCL17 の産生機序とは違い、異なったシグナル伝達経路を介していることが示された。特に、EGFR の活性化は CCL17 産生を抑制するのに対して、CCL22 産生は増強することが分かった。これら 2 つの Th2 ケモカイン産生に対する EGFR 関与の相違は、表皮におけるこれらのケモカインの発現パターンの違いや、CCR4 陽性細胞の表皮への浸潤様式に反映されている可能性が考えられた。今回の研究結果は、AD のような Th2 優位の皮膚疾患の病態を考える際に、新たな切り口を与えるものと思われた。

論文審査の結果の要旨

平成 27 年 12 月 8 日に、近藤一博教授、松浦知和教授と共に審査いたしました谷野千鶴子氏の学位論文審査についてご報告申し上げます。谷野氏は、平成 6 年本学卒業後、皮膚科に入局され、現在は開業されておりますが、本論文は開業されながら研究生としてここ 5 年間にわたって研究された成果であります。

テーシスは「表皮角化細胞による Th2 ケモカイン CCL22 の産生調節機構」であり、主論文は *Annals of Dermatology* (Impact factor 1.4) に 2015 年に掲載された論文であります。

審査は、まず谷野氏によってテーシスのプレゼンテーションが行われました。アトピー性皮膚炎の病態に重要な役割を果たす Th2 型のケモカインとして、CCL17 (TARC) と CCL22 (MDC) が知られております。谷野氏らは、表皮角化細胞 HaCaT 細胞による CCL22 の産生機序の解析を行い、以前に行った CCL17 の結果と比較検討しております。その結果、HaCaT 細胞からの CCL22 の産生は、NF- κ B、MAPK、EGFR、JAK のシグナル伝達系の関与が考えられ、CCL17 の産生機序とは異なったシグナル伝達経路を介していることが明らかとなりました。

この発表に関して、審査委員より、アトピー性皮膚炎の病態に関与するケモカインはなぜ CCL ばかりなのか、EGFR 阻害薬による皮膚障害の機序とその治療はどうなっているのか、HaCaT 細胞と正常角化細胞からのケモカイン産生は異なるが、病態の解釈に関して問題はないのかなど多くの質問がなされました。谷野氏は皮膚科医としての経験と、文献的な考察をもとに適切に回答されました。審査委員で討議致しました結果、アトピー性皮膚炎のような Th2 優位な皮膚疾患の病態の解明と治療法の開発にとって有用な報告であると評価し、本論文を学位論文として価値があるものと判断いたしました。よろしくご審査のほどお願い申し上げます。