

氏名	温井孝昌
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3534 号
学位授与の日付	平成20年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	S100A8/A9, a Key Mediator for Positive Feedback Growth Stimulation of Normal Human Keratinocytes (正常ヒト表皮角化細胞におけるS100A8/A9を介した増殖刺激のポジティブフィードバックループ)
論文審査委員	教授 岩月啓氏 教授 加藤宣之 准教授 富澤一仁

学位論文内容の要旨

カルシウム結合性タンパク質である S100A8、S100A9 は、増殖の亢進した表皮や、尋常性乾癬病変部の表皮においてその発現が亢進することが知られているが、表皮角化細胞における機能はほとんど分かっていない。今回我々は、その機能解明につながる以下のことを明らかにした。

- (1) S100A8、S100A9 はサイトカイン依存性に、培養正常ヒト表皮角化細胞(NHK 細胞)より分泌される。
- (2) リコンビナント S100A8/A9 (等モル量の S100A8、S100A9 を混合したものは NHK 細胞に作用し、CXCLs、IL-6、TNF- α といった、尋常性乾癬表皮で発現の上昇がみられるサイトカイン(尋常性乾癬関連サイトカイン)の産生を亢進させる。
- (3) 尋常性乾癬関連サイトカインは NHK 細胞に作用し、S100A8、S100A9 の産生、分泌を亢進させる。
- (4) S100A8、S100A8/A9 は 1ng/ml の低濃度で、NHK 細胞に対して増殖刺激作用を持つ。

以上より、NHK 細胞において S100A8、S100A9 と尋常性乾癬関連サイトカインによる増殖刺激のポジティブフィードバック機構が存在すること、またこの機構が尋常性乾癬の発症に関わっている可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

カルシウム結合性蛋白である S100A8、S100A9 は、尋常性乾癬の表皮増殖に関与しているとされている。本研究者は、S100A8 と S100A9 がサイトカイン依存性に培養正常表皮細胞から分泌され、リコンビナント S100A8/A9 (両者の等モル量の混和：ヘテロダイマー S100A8/A9 を形成) が、培養正常表皮細胞からさまざまなサイトカインを産生させ、その多くは尋常性乾癬に関連したものであることを証明した。さらに、これらのサイトカインが培養正常表皮細胞に作用して S100A8、S100A9 の分泌を亢進させ、S100A8/A9 は表皮細胞増殖刺激として働くことを明らかにした。すなわち、培養表皮細胞由来サイトカインと S100A8/A9 は、表皮細胞増殖刺激のループを形成しており、尋常性乾癬に特徴的な表皮増殖の病態に深く関与していることを見出した。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。