

氏 名	小橋 美那
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 5908 号
学 位 授 与 の 日 付	平成31年3月25日
学 位 授 与 の 要 件	医歯薬学総合研究科 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	Expression of serine protease inhibitors in epidermal keratinocytes is increased by calcium but not 1,25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> or retinoic acid (表皮角化細胞におけるセリンプロテアーゼ阻害因子の発現をカルシウムは増強するが、活性型ビタミンD <sub>3</sub> やレチノイン酸は誘導しない)

論 文 審 査 委 員 教 授 竹居 孝二 教 授 和 田 淳 教 授 仲野 道代

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

カリクレイン関連ペプチダーゼ (KLKs) は、KLK1 から KLK15 までのトリプシン様またはキモトリプシン様のセリンプロテアーゼであり、ヒトの皮膚の角化において、KLK5 と KLK7 は、皮膚の表面から角層の剥離を促すと考えられている。セリンプロテアーゼ活性は、*SPINK5*によってコードされるリンパ上皮 Kazal 型関連阻害因子 (LEKTI)、分泌型白血球ペプチダーゼ阻害因子 (SLPI)、*PI3*によってコードされるエラフィンといったセリンプロテアーゼ阻害因子により厳密に制御されており、セリンプロテアーゼと阻害因子の均衡の異常は、ネザートン症候群やアトピー性皮膚炎、乾癬などの皮膚疾患と関与している。我々はこれまでに、カルシウム、活性型ビタミン D<sub>3</sub>、アシトレチンが表皮角化細胞において KLK5 と KLK7 の発現を増強することを明らかにしてきた。

今回我々は、表皮角化細胞において、高濃度のカルシウムは LEKTI、SLPI、エラフィンといったセリンプロテアーゼ阻害因子を増強するが、活性型ビタミン D<sub>3</sub> やアシトレチンは誘導しないことを報告する。今回の結果は、セリンプロテアーゼ活性とその制御機構の解明に貢献すると考えられる。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

カリクレイン関連ペプチダーゼ (KLKs) は分泌型セリンプロテアーゼであり、その活性は阻害因子により厳密に制御されている。皮膚におけるセリンプロテアーゼと阻害因子の発現や機能の異常は、プロテアーゼ活性の異常によるアトピー性皮膚炎や乾癬の原因となるが、その制御機構は不明な部分が多い。

本研究では、表皮角化細胞において KLKs の発現を増強することが知られているカルシウム、活性型ビタミン D<sub>3</sub>、およびアシトレチンについて、セリンプロテアーゼ阻害因子発現に対する影響を解析した。その結果、培養正常ヒト表皮角化細胞におけるセリンプロテアーゼ阻害因子 (LEKTI、SLPI、エラフィン) の発現が高濃度カルシウムの添加によって増加することを示した。また、活性型ビタミン D<sub>3</sub>、アシトレチンは、阻害因子の発現増強を誘導しないことを明らかにした。

本研究は皮膚におけるセリンプロテアーゼ阻害因子の発現制御機構について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。