

氏名	水野佳寿子
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5255号
学位授与の日付	平成27年12月31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	Dexamethasone but not tacrolimus suppresses TNF- $\alpha$ -induced thymic stromal lymphopoietin expression in lesional keratinocytes of atopic dermatitis model (アトピー性皮膚炎モデルの病変部角化細胞において、デキサメサゾン $\alpha$ により誘導されたTSLPの発現を抑制するがタクロリムスは抑制しない)
--------	---

論文審査委員	教授 鶴殿 平一郎 教授 和田 淳 准教授 北村 佳久
--------	-----------------------------

### 学位論文内容の要旨

TSLP(Thymic stromal lymphopoietin)は Th2 反応を誘導してアレルギー性炎症を惹起し、アトピー性皮膚炎(AD)の発症にも大きく関与していると考えられている。また TNF- $\alpha$  は様々な炎症性疾患における中心的な炎症性サイトカインであるが、AD 患者の血清中や皮膚でも多く発現しており、表皮角化細胞での TSLP の発現を誘導するとされている。

AD の治療においてステロイド外用剤とカルシニューリン阻害剤は安全性と有効性が立証されているが、今回我々はこの 2 種類の薬剤が TNF- $\alpha$  により誘導された TSLP の発現に与える影響について検証した。

AD のモデルマウスを用いた実験では、糖質コルチコイドであるデキサメサゾン外用で TSLP の発現を有意に抑制したが、カルシニューリン阻害剤であるタクロリムス外用では抑制されなかった。また正常ヒト表皮角化細胞を TNF- $\alpha$  で刺激することで濃度依存性に TSLP の発現が誘導されたが、誘導された TSLP はデキサメサゾンのみで発現が抑制され、タクロリムスでは抑制されなかった。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、アトピー性皮膚炎(AD)の発症・維持機構における病態生理、即ち角化上皮細胞における TNF $\alpha$ 分泌とそれに続く同一細胞からの胸腺間質リンパ球増殖因子(TSLP)分泌、次に TSLP により誘導される真皮での Th2 免疫発動において、実際に AD 治療薬として使用されるデキサメサゾンまたはタクロリムス(カルシニューリン阻害剤)の作用点につき検討したものである。解析の結果、ヒト表皮角化細胞における TNF $\alpha$ 依存性の TSLP 分泌は NF $\kappa$ B 依存性であり、デキサメサゾンはこれを抑制したがタクロリムスは抑制しなかった。従い、デキサメサゾンは表皮角化細胞における炎症を抑制することで、対照的にタクロリムスはリンパ球を中心とした Th2 免疫系を抑制することでその治療効果をもたらすと推測された。当該実験を通して AD の発症とその治療における分子機構の一端を明らかにしたと考えられる。

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。