

氏 名	浦上 仁志
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 7201 号
学位授与の日付	2025 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	Stress-experienced monocytes/macrophages lose anti-inflammatory function via $\beta 2$ -adrenergic receptor in skin allergic inflammation (精神的ストレスはアドレナリン $\beta 2$ 受容体を介して皮膚アレルギー炎症におけるマクロファージの抗炎症機能を減弱させる)
論文審査委員	教授 鵜殿平一郎 教授 松川昭博 准教授 寺田整司

学位論文内容の要旨

精神的ストレスはアトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患の増悪因子であるがその分子的機序は未解明である。我々は慢性拘束ストレス(RS)によって増悪するマウスの IgE 依存的慢性皮膚アレルギー炎症(IgE-CAI)モデルを用いて責任細胞・分子を検索した。増悪(耳介腫脹・好酸球浸潤増加)は交感神経除去、アドレナリン $\beta 2$ 受容体(ADRB2)ノックアウトで消失し、フォルモテロール投与で再現され ADRB2 依存的であることが示唆された。

病変浸潤細胞中 ADRB2 を最も発現しているのは IgE-CAI にて炎症抑制を担うマクロファージ(Mac)であり、Mac 除去にてストレス性の増悪が消失した。Mac 除去マウスへ Mac の前身の単球を移植すると IgE-CAI が抑制されるが、RS 由来の単球移植では炎症抑制が減弱した。浸潤 Mac にて、死細胞を除去して炎症を抑制する分子である GAS6 および MERTK の発現がストレス負荷によって減弱しており、RS マウスの IgE-CAI 病変部では死細胞蓄積亢進および好酸球の増加、エオタキシンの発現亢進を認めた。以上から精神的ストレスは ADRB2 を介して Mac の抗炎症能を減弱させ IgE-CAI 増悪に寄与することが分かった。

論文審査結果の要旨

精神的ストレスはアレルギー疾患の増悪因子だが、その分子機構は未解明である。

本研究では拘束ストレスを与えたマウスへの抗原特異的 IgE 投与と耳介への抗原チャレンジによる IgE 依存的慢性皮膚アレルギー炎症(IgE-CAI)モデルで分子機序解明を行った。拘束ストレスによる耳介腫脹促進と好酸球浸潤は交感神経除去で消失した。ストレスにより交感神経末端から分泌されるノルエピネフリン (NE) が増え、これが抗炎症性マクロファージ (PD-L2⁺ Mac) を抑制する結果、炎症の消退が抑制された。即ち、PD-L2⁺ Mac のエフェロサイトーシスと呼ばれる貪食能が NE により阻害される結果、死細胞蓄積とカスパーゼ 1 依存性エオタキシン発現増加と好酸球増加が生じていた。

委員からは死細胞の内訳、貪食の有無など多くの質問があったが適切な回答がなされた。

本研究は、拘束ストレスによるアレルギー疾患増悪機序に関し、交感神経刺激に伴う抗炎症性マクロファージのエフェロサイトーシス抑制が原因であることを示したものとして価値ある業績と認める。

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。