

様式 7

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 薬 第 208 号	氏 名	清水 嘉文
学位論文題目	アトピー性皮膚炎の病態の理解に向けた脂質シグナル伝達機能の研究		
<p>脂質メディエーターは種々の組織や体液に極微量の濃度で、かつ短い半減期で存在し、細胞膜上のG蛋白質共役型受容体を介し細胞間メディエーターとして機能する。その中でもリゾホスファチジン酸(LPA)はエイコサノイドなどに次ぐ第二世代の脂質メディエーターとして注目されている。リン酸-グリセロール-脂肪酸という極めて単純な構造からなるLPAは6種のLPA受容体の活性化を介し多彩な生理活性を発現する。申請者が所属する教室ではこれまで血清中のLPA産生経路を解析し、血中に数百μMと高濃度で存在するリゾホスファチジルコリン(LPC)からLPAを產生する酵素リゾホスホリバーゼD(lysoPLD)を同定した。本酵素を精製した結果、lysoPLDは癌細胞運動性促進因子であるオートタキシン(ATX)と同一であることが明らかになった。</p> <p>本研究で申請者は、近年、先進国を中心に罹患率が増加しているアトピー性皮膚炎の病態の理解に向けて、免疫細胞に対する走化性作用や内皮透過性亢進作用を持つ循環LPAの濃度異常が、アトピー性皮膚炎という皮膚疾患形成に病態生理学的に関与しているのではないかと考え、ヒト臨床試料およびアトピー性皮膚炎モデル動物を用いて検討した。申請者は血清中のATX/lysoPLD活性が健常人と比較しアトピー性皮膚炎患者で高値であることを見いたした。これは内因性lysoPLD阻害因子が低レベルとなることに起因していた。また、申請者はICRマウス後背部皮内へLPAを投与し搔き動作を観察することでLPAの起痒メカニズムの解明を試みた。LPA投与はマウス後肢による搔き動作を有意に誘発し、この起痒作用はLPA1受容体とオピオイドμ受容体の活性化を介していた。モデル動物を用いた解析から、皮膚炎を発症したNOA(Naruto Research Institute Otsuka Atrichia)マウスで循環LPAレベルが高値であることを見いたした。NOAマウス血液中ではATX発現が増加しており、ATXはヘパラン硫酸を介して血液細胞と会合し膜結合型lysoPLDとしてLPA産生を亢進させていることが明らかになった。LPA刺激は、血漿滲出を亢進させある種の細胞接着分子発現を増加させることが知られており、全身性のメディエーターであるLPAの慢性的な濃度異常は血漿漏出や炎症細胞の病変部への異常な取り込みを誘発させているのかもしれない。本研究結果から、循環血液中LPAの量的および質的バランスのコントロールがアトピー性皮膚炎の治療ターゲットとなりうる可能性が示唆された。</p>			