様式９

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	甲 薬 第 ２０８ 号	氏 名	清 水 嘉 文
審査委員	主 査 福 井 裕 行		
	副 査 山 﨑 哲 男		
	副 査 徳 村 彰		

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

審査結果の要旨

近年、生活習慣の変遷により乳幼児のアトピー性皮膚炎の罹患率が増加しており、その新規対処・治療法の確立が強く望まれている。複数の遺伝要因と環境要因が絡み合いアトピー体質を作出すると思われるが、その病態の基盤となる分子的機構は未だ十分には解明されていない。アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返し、その過程で患者は全身性の掻痒に悩まされる。本論文では、リゾリン脂質メディエーターの代表格として脚光を浴びているリゾホスファチジン酸(LPA)がアトピー性皮膚炎における主要な掻痒誘発因子であるとの仮説の検証が試みられている。

申請者は、女性アトピー性皮膚炎患者の血清中のLPA産生酵素（リゾホスホリパーゼD)活性が女性健常者や女性乾癬患者と比べて有意に高値であるとの興味深い知見を得ている。続いて、この酵素活性が、腫瘍細胞運動性促進たんぱくとして知られるオートタキシンによること、並びにオートタキシン・リゾホスホリパーゼDを負に制御する未知血清因子の低レベルがアトピー性皮膚炎でのLPA産生能亢進と関連するとの新知見を得ている。

本論文の後半では、アトピー性皮膚炎のモデルの中でも、全身性の掻痒を主症状とするNOAマウスに着目し、循環血液中のLPA濃度が、他のアトピー性皮膚炎マウスNC/Ngマウスや対照のBalb/cマウスの値より高値であり、それは、循環血液中の細胞結合型のオートタキシン濃度が高いためであることを立証している。ラットの腹腔内投与による掻痒誘発はLPAに特異的な受容体を介してサブスタンスP放出するためであることも明確に示されている。本論文は、アトピー性皮膚炎の掻痒誘発機構の解明に大きく貢献しており、博士の学位授与に値する。