The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	マスト細胞キマーゼの皮膚炎における役割に関する研究
Author(s)	冨森, 嘉晃
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46016
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名　冨森嘉晃（とみもり よしあき）

博士の専攻分野の名称　博　士（工　学）

学位記番号　第　19081　号

学位授与年月日　平成16年12月22日

学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当

学位論文名　**マスト細胞キマーゼの皮膚炎における役割に関する研究**

論文審査委員　（主査）
教　授　仁平　卓也

（副査）
教　授　福井　希一　　教　授　金谷　茂則　　教　授　原島　　俊
教　授　卜部　　格　　教　授　小林　昭雄　　教　授　大竹　久夫
教　授　塩谷　捨明　　教　授　清水　　浩　　教　授　関　　達治

論文内容の要旨

キマーゼはマスト細胞の顆粒中に存在するキモトリプシン様酵素であり、アレルギー反応の際にマスト細胞の脱顆粒反応に伴って遊離する。これまでキマーゼの基質と成り得る生体内物質は種々報告されているが、キマーゼの病態生理学的な機能は必ずしも明確ではなかった。本研究ではマスト細胞キマーゼのアトピー性皮膚炎における役割を明らかにする目的で、組換え型ヒトキマーゼ及びキマーゼ特異的な阻害剤を用い、解析を行った。その結果、以下のことが明らかになった。

(1) キマーゼ阻害剤が抗原誘発の急性皮膚炎モデルにおける即時相および遅発相の両反応を抑制し、また組換え型精製キマーゼをマウス皮内に単回接種することにより、抗原誘発の皮膚炎と類似した皮膚反応が誘起されること
(2) キマーゼ阻害剤がハプテン反復塗布による慢性皮膚炎モデルにおける皮膚肥厚、好酸球浸潤ならびにマスト細胞増加を抑制すること、また組換え型精製キマーゼをマウス皮内に反復接種することにより、皮膚肥厚、好酸球浸潤ならびにマスト細胞増加が誘起されること
(3) キマーゼが *in vitro* および *in vivo* において、マスト細胞増加に関与するサイトカイン stem cell factor（SCF）を遊離させること
(4) キマーゼが *in vitro* において好酸球の遊走を促進すること

これらの知見から、マスト細胞キマーゼが急性皮膚炎の即時相および遅発相のいずれにも関与し、また慢性皮膚炎においては SCF のプロセシングを介したマスト細胞増加作用、および好酸球遊走促進作用により皮膚炎の増悪化に関与することが示唆され、キマーゼ阻害剤のアトピー性皮膚炎治療薬としての可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

学位申請者　冨森　嘉晃は、平成8年3月大阪大学工学部応用生物工学科卒業、平成 10 年3月同大学院工学研究

科応用生物工学専攻前期課程を修了後、同年４月サントリー株式会社に入社し、生物医学研究所の研究員として配属され、現在に至っている。

本論文では、マスト細胞に存在するキマーゼに関する解析を行っている。キマーゼはマスト細胞の顆粒中に存在するキモトリプシン様酵素であり、アレルギー反応の際にマスト細胞の脱顆粒反応に伴って遊離する。これまでキマーゼの基質と成り得る生体内物質は種々報告されているが、キマーゼの病態生理学的な機能は必ずしも明確ではなかった。本論文ではマスト細胞キマーゼのアトピー性皮膚炎における役割を明らかにする目的で、組換え型ヒトキマーゼ及びキマーゼ特異的な阻害剤を用い、解析を行っている。

本論文の成果を要約すると次の通りである。

(1) キマーゼ阻害剤が抗原誘発の急性皮膚炎モデルにおける即時相および遅発相の両反応を抑制し、また組換え型精製キマーゼをマウス皮内に単回接種することにより、抗原誘発の皮膚炎と類似した皮膚反応が誘起されること

(2) キマーゼ阻害剤がハプテン反復塗布による慢性皮膚炎モデルにおける皮膚肥厚、好酸球浸潤ならびにマスト細胞増加を抑制すること、また組換え型精製キマーゼをマウス皮内に反復接種することにより、皮膚肥厚、好酸球浸潤ならびにマスト細胞増加が誘起されること

(3) キマーゼが *in vitro* および *in vivo* において、マスト細胞増加に関与するサイトカイン stem cell factor (SCF) を遊離させること

(4) キマーゼが *in vitro* において好酸球の遊走を促進すること

これらの知見は、マスト細胞キマーゼが急性皮膚炎の即時相および遅発相のいずれにも関与すること、また慢性皮膚炎においては SCF のプロセシングを介したマスト細胞増加作用、および好酸球遊走促進作用により皮膚炎の増悪化に関与することを示唆し、キマーゼ阻害剤がアトピー性皮膚炎治療薬として有効である可能性が示された。以上のように、本研究によって得られた成果は、キマーゼの作用を理解する上で重要な知見となっているだけでなく、広く皮膚炎発症機構の理解に寄与するところが大きい。また皮膚炎を治療するうえでの応用的知見としても有用である。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。