



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)	富森, 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 ^{とみ} 富 ^{もり} 森 ^{よし} 嘉 ^{あき} 晃

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 のプロセッ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 富森 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 のプロセッ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。