

Title	Attenuated activation of homeostatic glucocorticoid in keratinocytes induces alloknesis via aberrant artemin production
Author(s)	松本, 晃
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70787
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松本 晃	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授 西田 幸二
	副 査 大阪大学 ^{副学} 教授 玉井 克人
	副 査 大阪大学教授 熊 御 淳

論文審査の結果の要旨

難治性の激しい痒みは患者の生活の質を大きく低下させることから、治療方法の確立が強く望まれている。しかしながら、未だ痒み発症のメカニズムについては不明な点が多く、効果的な治療法の開発に至っていない。

本研究では、ケラチノサイト特異的に内因性グルココルチコイド活性化酵素 11β -hydroxysteroid dehydrogenase-1をノックアウトしたマウスの皮膚では異常な痛み感覚と微弱な外力で強い痒みが生じ、そのメカニズムとして内因性グルココルチコイドによる抑制的制御の解除によってケラチノサイトから産生・放出される神経栄養因子アーテミンが関与することを示された。さらには、アトピー性皮膚炎患者皮膚ではケラチノサイトにおける内因性グルココルチコイドの低下とそれに続くアーテミン産生亢進が痒み過敏を誘導していることを世界で初めて報告された。この研究はアトピー性皮膚炎のみならず、多くの皮膚疾患で見られる難治性痒みの発症メカニズムの解明につながる極めて重要かつ独創的な発見であり、痒み制御の新しい方法論開発について重要な知見を得たものとして価値があると考えられる。

以上のことから、学位申請者の松本晃氏は、博士(医学)の学位授与に値するものと認める。

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	松本 晃
論文題名 Title	Attenuated activation of homeostatic glucocorticoid in keratinocytes induces alopecia via aberrant artemin production (ケラチノサイトにおける恒常的な活性型グルココルチコイド産生の減弱化は、過剰なアーテミン産生を介してアロネシスを誘発する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>耐え難い痒みは、アトピー性皮膚炎 (Atopic dermatitis: AD) 患者のQOLを著しく損なわせており、痒みのメカニズムの理解に基づいた有効な治療法の確立が望まれている。AD患者では、皮疹部で受けた軽度の物理的刺激を痒みとして認識してしまう異常感覚、すなわち、アロネシスを起こすことが知られているが、メカニズムについては不明である。精神的及び環境的要因によるストレスは、ADの増悪化因子として知られている。近年、ケラチノサイトに発現する11β-hydroxysteroid dehydrogenase-1 (HSD11β) は、環境的要因によるストレスに応答して活性化内因性グルココルチコイドを産生し、皮膚の恒常性維持に重要な役割を果たしていることが報告されている。そこで本研究では、痒みにおけるケラチノサイト由来内因性グルココルチコイドの関与について検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>まず、ケラチノサイト特異的<i>Hsd11β</i>ノックアウト (<i>Hsd11β^{KC-}</i>) マウスの皮膚について病理組織学的解析を行った。その結果、<i>Hsd11β^{KC-}</i>マウスの皮膚組織ではADの病変皮膚のような炎症像は認められなかったが、表皮内神経伸長と表皮直下の太い神経線維の増加が観察された。次に、<i>Hsd11β^{KC-}</i>マウスの皮膚感覚について検討するため、痛みに対する反応性を評価した。その結果、<i>Hsd11β^{KC-}</i>マウスは熱刺激に対して痛覚過敏を示した。さらに、<i>Hsd11β^{KC-}</i>マウスの痒みに関連した行動を評価したところ、<i>Hsd11β^{KC-}</i>マウスは背部に von Frey フィラメントによる触刺激を加えることで高頻度に搔破行動を起こした。これらのことから、<i>Hsd11β^{KC-}</i>マウスは異常な神経支配に加えて、アロネシスに類似した異常な皮膚感覚を示した。</p> <p>ケラチノサイトは神経栄養因子を産生することが知られている。そこで、RT-qPCR法、ウェスタンブロット法及び免疫染色法によって、<i>Hsd11β^{KC-}</i>マウスの表皮で発現が上昇する神経栄養因子を検索した。その結果、グリア細胞由来神経栄養因子の一つであるアーテミン (ARTN) の発現が増加していた。<i>Hsd11β^{KC-}</i>マウス由来初代ケラチノサイト及びsiRNAで<i>HSD11β</i>をノックダウンした正常ヒト由来ケラチノサイト (NHEKs) において、ARTNの発現増加がみられた。また、この発現増加は、生理的な濃度範囲下のコルチコステロン又はコルチゾールを処置することで濃度依存的に減少した。さらに、NHEKsにおけるARTNの発現は、グルココルチコイドレセプターアンタゴニストを処置することで増加がみられた。これらのことから、ケラチノサイトからのARTN産生は内因性の活性型グルココルチコイドによって負に制御されていることが示唆された。</p> <p><i>Hsd11β^{KC-}</i>マウスのアロネシスに及ぼすARTNの関与を検討するために、抗ARTN中和抗体を投与した。その結果、<i>Hsd11β^{KC-}</i>マウスの触刺激に対する搔破行動は、抗体投与後、経日的に反応性の低下が観察され、投与後7日以降で有意な低下が認められた。このことから、ARTNは、<i>Hsd11β^{KC-}</i>マウスのアロネシスに関与することが示唆された。</p> <p>最後に、ADの病変皮膚及び正常皮膚組織を免疫染色し、表皮におけるHSD11β及びARTNの蛍光強度を解析した。その結果、表皮におけるHSD11βの発現とARTNの発現の間に、統計的に有意な負の相関が認められた。このことから、ヒトの皮膚においても、恒常的な内因性グルココルチコイドの活性化がARTN産生を負に制御している可能性が示唆された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>ケラチノサイトから恒常的に産生される活性型グルココルチコイドは、皮膚の正常な神経支配と感覚の維持に関与していることが示唆された。ケラチノサイトにおけるHSD11β活性の制御及びARTNによるシグナル経路の阻害は、痒み過敏やアロネシスに対する有望な治療標的になると考えられる。</p>	