The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Spatiotemporal regulation strategies for the inflammatory response underlying healthy and diseased skins |
| Author(s) | 須藤, 麻希 |
| Citation | 大阪大学, 2023, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/92183 |
| 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。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

様式３

# 論　文　内　容　の　要　旨

| 氏　名　（　須藤　麻希　） | |
|---|---|
| 論文題名 | Spatiotemporal regulation strategies for the inflammatory response underlying healthy and diseased skins<br>（健康な皮膚と病的な皮膚における炎症反応の時空間的制御戦略） |

論文内容の要旨

生物の特徴の一つは、内部状態を維持する恒常性である。恒常性を維持するため、刺激を受けた組織は炎症を通じて刺激を除去する。刺激を除去した後、正常な炎症は消失するが、時空間制御が乱れた過剰な炎症は慢性化して周囲の組織を傷つける。よって炎症の時空間制御の解明は恒常性を理解する上で重要な課題である。

炎症の時空間制御の解明に向け、本研究では直接観察しやすい皮膚炎に注目した。皮膚炎は炎症促進因子と炎症抑制因子の間のフィードバックによって駆動される。炎症促進因子はNF-κBなどのシグナル伝達系を介して免疫細胞を活性化し、皮膚上に紅斑を生じさせる。一方で、炎症抑制因子は免疫細胞の分化を抑え炎症を抑制する。促進と抑制のバランスが正常に保たれた健康な皮膚では紅斑が現れた後、消失する。バランスが乱れた病的な皮膚では円状や輪状、螺旋状の紅斑が現れた後、拡大する。紅斑パターンは、同じ病気でも患者ごとに異なる場合や、異なる病気で共通のパターンを示す場合がある。特定の病気で観察される複数のパターンは炎症促進因子の生化学反応と拡散に起因することが示されている。一方、複数の病気で共通のパターンを生む時空間制御機構は明らかになっていない。そこで本研究では複数の病気の根底にある炎症の時空間制御機構を解明し、各パターンに有効な治療戦略を予測した。

複数の病気で観察される紅斑の拡大には、3つの共通特徴（明瞭な境界・一定速度の拡大・融合）がある。紅斑の拡大を引き起こす炎症促進因子の時空間制御機構を反応拡散モデルで解析した結果、3つの特徴を示す円状の拡大は、炎症促進因子の正のフィードバックと拡散による進行波として生じることが予測された。

数理予測の実証に向けて、ヒト角化細胞集団におけるNF-κB活性化領域の拡大過程を観察した結果、NF-κB活性化領域は数個の細胞から集団全体へと一定速度で拡大した。本研究により、炎症の拡大を一細胞単位で観察可能なライブ観察系を構築できた。

炎症促進因子の生化学反応と拡散は円状の拡大を説明できたが、輪状や螺旋状の拡大は説明できなかった。そこで反応拡散モデルに炎症促進因子と炎症抑制因子の間の負のフィードバックを導入し、拡大パターンを形成する炎症促進因子と炎症抑制因子の時空間制御機構を数理解析した。その結果このモデルは、複数の病気で観察される5種類の拡大パターン（円・輪・螺旋・多環・円弧）と、健康な皮膚で観察される紅斑の消失を再現できた。よって炎症促進因子と炎症抑制因子の正と負のフィードバックと拡散が、健康な皮膚と病的な皮膚に共通の時空間制御機構であることが示された。

5種類の拡大パターンに有効な治療戦略を予測するため、各パターンが現れる条件を網羅的に探索した。結果から、円パターンには抑制因子の産生を増やす治療、輪パターンには促進因子の産生を減らす治療、螺旋・多環・円弧パターンには両方の治療が有効であると考えられる。

本研究は、健康な皮膚と病的な皮膚に共通する炎症の時空間制御機構が、炎症促進因子と炎症抑制因子の反応拡散系であることを予測した。本研究で予測した炎症の時空間制御機構は炎症反応を通じた恒常性維持メカニズムの理解に貢献できる。

様式 7

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏　名　（　須藤　麻希　） | | |
|---|---|---|
| 論文審査担当者 | （職） | 氏　名 |
| | 主 査　教授 | 上田 昌宏 |
| | 副 査　教授 | 岡田 眞里子 |
| | 副 査　准教授 | 藤本 仰一 |

## 論文審査の結果の要旨

炎症は有害な刺激等を排除して組織の恒常性を維持する一方で、過剰な炎症は慢性して周囲の健康な組織を傷つける。皮膚組織に炎症が起こると、炎症促進因子は NF-κB などのシグナル伝達系を介して真皮の血管を拡張させ、皮膚上に赤み（紅斑）が現れる。健康な皮膚では、紅斑が薄くなり消失する。これに対して多くの皮膚炎では、円状や輪状、螺旋状など、患者や病気に応じて多様なパタンの紅斑が拡大する。皮膚炎は主に炎症促進因子と炎症抑制因子の相互フィードバックによって駆動される。多様なパタンの炎症が示す消失あるいは拡大という時空間動態を制御する仕組みの解明は、生命科学における重要な課題となっている。

本論文において須藤麻希氏は、複数の皮膚疾患に共通してみられる炎症のパタン形成の仕組みを、主に数理モデルを用いて解明した。まず、炎症促進因子の正のフィードバックに基づく反応拡散モデルを構築した。複数の病気における紅斑の拡大で共通して現れる明瞭な境界・一定速度の拡大・融合という３つの特徴が、炎症促進因子の炎症反応の進行波として現れることを見出した。また、炎症反応の細胞レベルの動態を解析するために、単層培養したヒト培養角化細胞を用いて NF-κB の時空間動態を解析する実験系を構築した。さらに、炎症促進因子と炎症抑制因子の間のフィードバックを新たに数理モデルへ導入した。その結果、炎症性皮膚疾患で報告されている主要な５種類の拡大パタン（円・輪・螺旋・多環・円弧）が、炎症反応において出現する条件を明らかにした。同時に、健康な皮膚で観察される消失パタンが現れる条件も同定することで、炎症の病的な拡大から健康な消失へと切り替える複数のモデルパラメータを明らかにした。

これら一連の発見は、新規性も高く、多様な皮膚の炎症パタンが生まれる仕組みの理解を進めるものである。また、炎症性皮膚疾患の予防や診断や治療の戦略への応用可能性を新たに示している。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。