

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 安藤 智暁

本研究はアトピー性皮膚炎において重要な役割を演じていると考えられるマスト細胞とその STAT5 活性化経路の重要性を明らかにするため、二つのアトピー性皮膚炎マウスモデル（ホスホリパーゼ C- β 3 (PLC- β 3) 欠損自然発症モデルと抗原誘導性皮膚炎モデル）とヒト生検サンプルの解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. PLC- β 3 欠損マウスでは加齢に伴い湿疹病変を自然発症し、その皮膚にはマスト細胞の著明な増加を認めた。マスト細胞欠損マウスとの掛け合わせにより自然発症は抑制され、マスト細胞の重要性が示された。
2. PLC- β 3 欠損マウスにダニ抗原とブドウ球菌毒素による誘導皮膚炎モデルを誘導したところ、野生型に比べて増悪が認められた。本モデルにおいてもマスト細胞欠損マウスとの掛け合わせにより重症度の減少が認められ、マスト細胞の関与が示された。
3. PLC- β 3 欠損マウスの骨髓由来マスト細胞を IL-3 添加培地で培養したところ、野生型に比して高い増殖能と、IL-3 への走化性の上昇が認められた。PLC- β 3 は SHP-1-PLC- β 3-Stat5 (SPS) 複合体を形成し、Stat5 の過剰なリン酸化を防ぐ機能を持っていることが報告されている。PLC- β 3 欠損マスト細胞では IL-3 刺激による Stat5 のリン酸化が亢進しており、また、ドミナントネガティブ型 Stat5 や野生型 SHP-1 をマスト細胞の前駆細胞にレトロウイルスを用いて発現させたところ、この増殖能は抑制されることが明らかになった。これらの結果から、IL-3 など Stat5 を活性化する因子が、SPS 複合体の欠損を介して PLC- β 3 欠損マスト細胞の増殖や走化性を亢進し、皮膚炎症の自然発症や増悪につながっている可能性が考えられた。
4. マスト細胞特異的に Stat5 あるいは SHP-1 を欠損したコンディショナルノックアウトマウスを作製し、誘導皮膚炎モデルの重症度を調べたところ、マスト細胞で Stat5 を欠損させると皮膚炎スコアは減少し、SHP-1 を欠損させると増加した。また、Stat5 を活性化する Jak2 の阻害剤 TG101348 を塗布したところ、皮膚炎が著明に抑制された。これらの結果から、マスト細胞の Stat5 活性が、抗原誘導性皮膚炎に重要な働きをしていることが明らかになった。
5. TSLP はアトピー性皮膚炎患者のケラチノサイトで発現が著増していることが知られており、その受容体下流で Stat5 を活性化させる。PLC- β 3 欠損マウスの自然発症皮膚炎、抗原誘導性皮膚炎においても TSLP の発現が増加していた。TSLP の受容体欠損マウスと PLC- β 3 欠損マウスを掛け合わせると、自然発症の抑制と、誘導皮膚炎の重症度低下が認められたことから、TSLP はこれらのマウスモデルでも重要な役割をしていることが明ら

かになった。

6. ペリオスチンは、IL-4、IL-13 などの刺激により線維芽細胞から産生される分子で、アトピー性皮膚炎患者の重症度と相関が報告されている。ペリオスチンは、PLC- β 3 欠損マウスの自然発症皮膚炎や誘導性皮膚炎においても発現の増加が認められた。マスト細胞が欠損したマウスで皮膚炎を誘導すると、野生型に比べペリオスチンの産生が低下したことから、マスト細胞が線維芽細胞におけるペリオスチンの発現を制御していることが明らかになった。また、PLC- β 3 欠損マウス由来の線維芽細胞やケラチノサイトではそれぞれペリオスチンと TSLP の発現が増加しており、PLC- β 3 は複数の細胞で皮膚炎の抑制に関わる可能性が示された。
7. ヒトのアトピー性皮膚炎における PLC- β 3、STAT5、SHP-1 の一塩基多型を調べたところ、いくつかの一塩基多型とアトピー性皮膚炎、ヘルペス性湿疹、IgE 値に関連が認められた。また、アトピー性皮膚炎患者の罹患部位ではマスト細胞が増加していたが、その核内のリン酸化 STAT5 シグナルが一部の患者では増加しており、PLC- β 3 の発現量と逆相関を示した。これらの結果は、少なくとも一部の患者において、SPS 複合体の調節異常が STAT5 の活性化を来し、アトピー性皮膚炎の病態に関わっている可能性を示唆している。

以上、本論文はアトピー性皮膚炎モデルの解析から、マスト細胞の STAT5 活性化経路の重要性を明らかにし、この経路の阻害薬がマウスモデルに効果を示すことを明らかにした。また、ヒトのアトピー性皮膚炎患者においても皮膚マスト細胞においてこの経路が活性化している患者群がいることを明らかにした。本研究はアトピー性皮膚炎の発症機序の解明と新規治療薬の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。