

氏名	野村 隼人
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6249 号
学位授与の日付	2020年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Multifaceted Analyses of Epidermal Serine Protease Activity in Patients with Atopic Dermatitis (アトピー性皮膚炎患者における表皮セリンプロテアーゼ活性の多面的分析)
論文審査委員	教授 竹居孝二 教授 西堀正洋 教授 木浦勝行

学位論文内容の要旨

セリンプロテアーゼであるカリクレイン関連ペプチダーゼ (KLK) 5 および KLK7 は、表皮の細胞接着分子を切断する。異常な表皮セリンプロテアーゼ活性は、アトピー性皮膚炎 (AD) の病因に重要な役割を果たすと考えられている。我々は、テープストリッピングにより、健常人と AD 患者から角層を採取し、トリプシンおよびキモトリプシン様セリンプロテアーゼ活性を測定した。また、AD 患者における *SPINK5* の p.D386N と p.E420K のバリエーションおよび *FLG* の機能欠失変異を分析した。角層セリンプロテアーゼ活性は、AD 患者の病変だけでなく非病変でも上昇していた。また、角層セリンプロテアーゼ活性は、血清総 IgE 値、血清 TARC 値および末梢血好酸球数と正の相関を示した。*SPINK5* の p.D386N と p.E420K および *FLG* の変異は、角層セリンプロテアーゼ活性と有意な相関がなかった。表皮セリンプロテアーゼ活性は、AD 患者の非病変でも上昇し、いくつかの AD のバイオマーカーと相関することが明らかとなった。セリンプロテアーゼに関するさらなる研究は、AD の新規治療法や予防法の開発に貢献すると考える。

論文審査結果の要旨

カリクレイン関連ペプチダーゼ (KLK) 5 および KLK7 は表皮の細胞接着分子の切断に機能するセリンプロテアーゼである。アトピー性皮膚炎 (AD) では表皮のセリンプロテアーゼ活性が異常となることが知られており、AD の病因に関与すると考えられるが、その詳細は不明である。本研究では、健常人と AD 患者から採取した角質層のセリンプロテアーゼを測定し、AD では病変部だけでなく非病変部も活性が高いことを発見した。また、AD の各種バイオマーカーとの相関を調べ、角質層のセリンプロテアーゼ活性が血清 IgE 値、TARC 値、末梢血好酸球数と相関することを見出した。さらに、AD の遺伝子変異 (*SPINK5*, *Filaggrin*) はセリンプロテアーゼ活性の変化に寄与しないことを明らかにした。

本研究は、アトピー性皮膚炎の分子病態解明につながる重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。