



Disruption of the endopeptidase ADAM10-Notch signaling axis leads to skin dysbiosis and innate lymphoid cell-mediated hair follicle destruction

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-10-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 坂本, 慶子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000004

論文審査の結果の要旨

皮膚に存在する免疫細胞の分化や維持には、毛嚢が重要な役割を果たすことが知られているが、この免疫細胞-毛嚢クロストークの詳細は未だ十分解明されていない。申請者は、皮膚の主要な膜型蛋白分解酵素であり、細菌毒素の受容体でもある A disintegrin and metalloproteinase (ADAM)10 に着目して、この酵素の皮膚のマイクロバイオームの維持や、毛嚢の免疫応答における役割について検討した。

申請者は、I 型インターフェロン反応性に毛嚢内の細胞から ADAM10 を誘導欠失させるマウスモデル (ADAM10^{ΔMx1} マウス) を作成し、炎症性毛嚢破壊を伴う進行性脱毛が惹起されることを確認した。このモデルでは、脱毛に先行して炎症性 ILC2 (iILC2) の毛嚢周囲への集積がみられ、*Rag2*^{-/-}マウス (T 細胞欠損)、または *Il7ra*^{-/-}マウス (T 細胞と ILC が欠損) と交配した ADAM10^{ΔMx1} マウスでは、後者のみで脱毛が改善した。皮膚のマイクロバイオーム解析では、ADAM10^{ΔMx1} マウスは *Corynebacterium* 属に支配され、dysbiosis を来していた。実際、皮膚から *Corynebacterium mastitidis* が大量に培養された。また、予め抗菌薬を投与した ADAM10^{ΔMx1} マウスでは脱毛が見られなかった。ADAM10 は Notch シグナリングの活性化因子として重要であることから、毛嚢における Notch シグナリングを阻害する *Mx1*-Cre x *Rbpj*-floxed (RBPJ^{ΔMx1}) マウスを作成したところ、ADAM10^{ΔMx1} マウス同様に dysbiosis と炎症性毛嚢破壊がみられた。ADAM10^{ΔMx1} マウスと RBPJ^{ΔMx1} マウス皮膚のシングル細胞 RNA 解析では、両者とも抗菌ペプチドである *Defb6* (defensin β6) の発現低下を認めた。defensin β6 は *in vitro* で *C. mastitidis* に対して強い抗菌活性を持ち、ADAM10^{ΔMx1} マウスの皮膚に塗布することで脱毛を抑制した。さらに gasdermin などの蛋白発現の検討から、ADAM10^{ΔMx1} マウスの炎症性毛嚢破壊に pyroptosis が関与することを示した。以上の結果から、毛嚢における ADAM10-Notch シグナル軸の欠失は、defensin beta 6 を介した上皮の自然免疫バリア破綻を引き起こし、毛嚢内の dysbiosis の誘導、引き続く iILC2 集積、そして毛嚢細胞の pyroptosis を惹起し、炎症性毛嚢破壊を誘導することが示された。以上の全ての動物実験は米国国立衛生研究所動物実験承認番号 A018-07-07 の下で行った。

本研究は、ADAM10-Notch シグナル軸の阻害が、皮膚の自然免疫機構の破綻と毛嚢内のディスバイオーシスを介して、炎症性毛嚢破壊につながることを示し、ADAM10 の免疫細胞-毛嚢クロストークにおける重要性をはじめて明らかにした意義ある研究として、審査委員会では高く評価した。以上より、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 須田 隆文

副査 岩下 寿秀 副査 小川 法良