



Suprabasin-null mice retain skin barrier function and show high contact hypersensitivity to nickel upon oral nickel loading

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-12-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中澤, 慎介 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003779

論文審査の結果の要旨

アトピー性皮膚炎 (AD) は、血中 IgE 値が高い外因性 AD と IgE 値が正常である内因性 AD に分類される。後者は女性に多く、皮膚バリア機能が保たれ、ニッケルなどの金属アレルギーが多いことが知られている。申請者らは先行研究において、内因性 AD 患者において血中ニッケル濃度が高く、また皮膚組織のプロテオーム解析から病変部のスプラバシン (SBSN) 発現が低く、血中 SBSN 濃度も低値であることを見出した。SBSN は、皮膚、消化管などの上皮細胞に発現する分泌タンパク質であり、表皮角化細胞の分化などに関与していると考えられている。そこで申請者は、SBSN 欠損マウスを作成して、皮膚バリア機能や、ニッケルの吸収、ニッケルに対する接触過敏反応などにおける SBSN の役割を明らかにするために本研究を行った。

SBSN 欠損マウスでは、表皮の超微形態的に変化を認めるものの、出生後の皮膚バリア機能は正常であった。また上部消化管粘膜上皮の菲薄化を認めた。SBSN 欠損マウスは、野生型マウスと比較し、フィラグリンなどの角層タンパク質の発現量は変化なく、タンパク質抗原に対する感作能にも違いはみられなかった。ニッケル経口負荷によって、SBSN 欠損マウスでは野生型マウスと比較し、血中ニッケル濃度が有意に上昇した。さらに、ニッケル経口負荷によって、野生型マウスではニッケルに対する接触過敏反応が減弱し経口免疫寛容が誘導されたが、SBSN 欠損マウスでは、脾細胞中の制御性 T 細胞が減少し、ニッケルに対する接触過敏反応がむしろ増強した。

以上より申請者は、SBSN は消化管からのニッケル吸収に関与し、さらにニッケル経口負荷によって誘導される経口免疫寛容の成立において重要な役割を担っていることを明らかにした。申請者が作成した SBSN 欠損マウスは、皮膚バリア機能が保持され、血中ニッケル濃度が高値となり、ニッケルに対する接触過敏反応の増強がみられるなど内因性 AD の特徴を示すことから、SBSN 低下が内因性 AD の一因として重要である可能性が示唆された。

本研究は、SBSN が内因性 AD の病態と関わっていることを、SBSN 欠損マウスを用いてはじめて示した研究として、審査委員会では高く評価した。

以上により、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 峯田 周幸 副査 杉本 健