

The EGFR-ERK/JNK-CCL20 Pathway in Scratched Keratinocytes May Underpin Koebnerization in Psoriasis Patients

古江, 和久

<https://hdl.handle.net/2324/4474977>

出版情報 : 九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license.

(別紙様式2)

氏名	古江 和久			
論文名	The EGFR-ERK/JNK-CCL20 Pathway in Scratched Keratinocytes May Underpin Koebnerization in Psoriasis Patients			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	大賀 正一
	副査	九州大学	教授	新納 宏昭
	副査	九州大学	教授	中川 尚志

論文審査の結果の要旨

尋常性乾癬は interleukin (IL)-17A 産生細胞の異常集積が関与し、皮膚損傷を受けた部位に皮疹が新生する Koebner 現象を特徴とする炎症性角化症である。IL-17A 産生細胞は C-C motif chemokine receptor 6 (CCR6)陽性で、C-C motif chemokine ligand 20 (CCL20)によって遊走することが明らかになっているため、申請者らは表皮細胞を「引っ搔く」ことが、表皮細胞の CCL20 産生を促し、Koebner 現象に寄与するのではないかと仮定した。本研究では、①物理的損傷(表皮細胞シートをチップで引っ搔く)によって表皮細胞では比較的特異的に CCL20 の mRNA および蛋白発現が誘導される、②「引っ搔き」は上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)のリン酸化を亢進させる、③EGFR 阻害剤(PD153035)によって引っ搔き依存性 CCL20 蛋白発現は有意に抑制される、④引っ搔きによる EGFR-CCL20 発現軸は、extracellular signal-related kinase (ERK)、部分的に c-Jun N-terminal kinase (JNK)を介しているが、p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)には依存していない、ことを明らかにした。また蛍光抗体法によって、引っ搔き依存性 CCL20 産生は、表皮細胞の創縁部で明確に亢進していることを可視化した。加えて、IL-17A は EGFR のリン酸化を亢進させ、引っ搔き依存性 CCL20 産生量を相加的・相乗的に亢進させた。結論として、表皮細胞において「引っ搔く」という損傷によって活性化する EGFR-ERK/JNK-CCL20 経路は、尋常性乾癬患者にしばしば見られる Koebner 現象の起点として働いているのではないかと考えた。

以上は、尋常性乾癬患者におこる Koebner 現象の発症機構に IL-17A と EGFR-ERK/JNK-CCL20 経路が関与する可能性をはじめて示唆した意義あるものと考えられる。本論文の試験は、研究の背景、目的、方法、結果とその解釈に説明を求めた。各調査委員より、乾癬の病型、遺伝的要因、免疫学的機序、CCL20 の発現制御、IL-17A と EGFR の関連、Scratch 刺激のセンサーなど、論文内容と関連事項について種々の質問を行い適切な回答を得た。調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。