

Role of ERK Pathway in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis and Its Potential as a Therapeutic Target

膳所, 菜保子

<https://hdl.handle.net/2324/6787450>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : © 2022 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)

(別紙様式2)

氏名	膳所 菜保子
論文名	Role of ERK Pathway in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis and Its Potential as a Therapeutic Target
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中川 尚志 副査 九州大学 教授 新納 宏昭 副査 九州大学 教授 大賀 正一

論文審査の結果の要旨

アトピー性皮膚炎はTh2炎症や皮膚バリアの破綻、かゆみを特徴にする皮膚疾患である。Th2炎症に加えて、IFN- γ やIL-17、IL-22などの他のサイトカインも関与している。それらのサイトカインの下流にはERKが働いていることが報告されている。しかしながら、アトピー性皮膚炎の病態でERKがどのように寄与しているのか報告がない。マウスとアトピー性皮膚炎に罹患したヒトの皮膚を用いて、リン酸化しているERKであるp-ERKを調べた。またマウスモデルに対して、ERK抑制物質を局所塗布して、皮膚の透過性、組織学的変化、filaggrinの発現を検討した。同時に骨髄由来樹状細胞でERK抑制物質の効果を評価した。

アトピー性皮膚炎患者の皮膚でp-ERK、p-JNK、p-p38MAPKの発現を確認したところ、アトピー性皮膚炎の表皮においてはp-ERKの発現上昇がみられた。そこでERK経路に着目し、アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいてERK阻害剤の効果を調べたところ、臨床症状の改善、経表皮水分蒸散量の低下、病理組織学的所見（炎症細胞浸潤・皮膚肥厚）の改善、表皮のフィラグリン発現低下の改善がみられた。また、ERK阻害剤はIL-4による正常ヒト表皮角化細胞のフィラグリン・インボルクリンの発現の低下を回復させ、IL-4によるマウス骨髄由来樹状細胞からのケモカインの産生を抑制した。

これらの結果より、ERK経路がアトピー性皮膚炎の病態に一部関与していること、ERK経路がアトピー性皮膚炎の治療標的の選択肢になりうることが考えられた。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。