







## 学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第574号	氏名	張 偉
審査委員会委員	主査氏名	今井 浩光	
	副査氏名	柴田 洋孝	
	副査氏名	是松 聖悟	
論文題目 Wy14643, an agonist for PPAR $\alpha$ , down-regulates expression of TARC and RANTES in cultured human keratinocytes. (PPAR $\alpha$ の作動薬である Wy14643 は、培養ヒト表皮角化細胞における TARC と RANTES の発現を低下させる。)			
論文掲載雑誌名 Experimental Dermatology			
論文要旨 アトピー性皮膚炎(AD)は、皮膚透過性バリア機能低下とアレルギー性炎症の2つの主要な病理学的特徴を有する。これまでの研究より PPAR $\alpha$ の機能低下が AD の病態と関連する可能性が示唆されており、PPAR $\alpha$ は新たな AD の治療の標的となる可能性がある。申請者らは、マウスのハプテン誘導性 AD 様皮膚炎において、PPAR $\alpha$ 作動薬である Wy14643 の外用が有用性を示唆する結果を得たが、Wy14643 のアレルギー性炎症に対する作用機序は不明であり、また抗菌バリア機能低下に対する作用も明らかでなかった。そのため、申請者は Wy14643 が、表皮角化細胞のアレルギー性炎症や抗菌バリア低下に関与する機能に影響を及ぼし得るかについて、培養細胞を用いて検討を行った。 具体的には、ヒト表皮角化細胞株である HaCaT 細胞の単層培養系と3次元培養系において、Wy14643 の thymus and activation-related chemokine (TARC)、regulated on activation, normal T cell expressed (RANTES)RANTES、及び AD 皮膚において発現低下が報告されている human- $\beta$ defensin 3 (hBD3) の発現に対する影響を検討した。mRNA 発現レベルは、リアルタイム PCR にて、培養上清中の蛋白レベルは ELISA にて、それぞれ解析した。その結果、単層培養系と3次元培養系のいずれにおいても、mRNA と蛋白の両レベルで、Wy14643 濃度依存性に発現レベルの低下を認めた。hBD3 の発現は、mRNA レベルでは、単層培養系と3次元培養系のいずれにおいても Wy14643 濃度依存性に発現レベルの亢進を認めた。一方、蛋白レベルはいずれの培養系においても、Wy14643 による発現の変化を認めなかった。 これらの結果より、Wy14643 の抗炎症作用機序には、表皮角化細胞の TARC や RANTES 発現に対する直接作用が含まれる可能性が示唆された。一方、hBD3 発現に対する影響については、mRNA 発現レベルの結果からは、Wy14643 が表皮角化細胞の hBD3 の発現亢進作用も有する可能性を示唆したが、蛋白産生・分泌レベルの亢進には別の因子の付加が必要である可能性が示唆される結果を得た。 本研究は、皮膚疾患の中でも臨床的に重要な位置を占めるアトピー性皮膚炎における新たな治療の可能性につき、そのメカニズム解明のための重要なエビデンスを供するものであり、その科学的価値を考慮し、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。			

最終試験  
の結果の要旨  
~~学力の確認~~

審査区分 (課)・論	第574号	氏名	張 偉
審査委員会委員	主査氏名	今井 浩光	
	副査氏名	柴田 洋孝	
	副査氏名	是松 聖悟	
<p>上記の申請者は論文に関する発表を行い、各審査委員から、研究の背景、目的、方法、結果、考察及び結論について以下のような質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. アトピー性皮膚炎の病理及び疫学的情報</li> <li>2. アトピー性皮膚炎の標準治療法、特に副腎皮質ステロイドの皮膚局所薬理作用</li> <li>3. PPAR<math>\alpha</math>の生体内機能とアトピー性皮膚炎との関連</li> <li>4. 炎症マーカーとしてのTARC及びRANTESの細胞及び生体における意義とその評価法</li> <li>5. 抗菌活性マーカーとしてhBD3を評価する意義とその評価法</li> <li>6. ヒト表皮角化細胞の単層細胞系及び3次元培養系による実験の意義及びその手技</li> <li>7. Wy14643の濃度設定根拠と用量作用曲線による評価の可能性</li> <li>8. Wy14643の濃度に依存する毒性の可能性とその評価法</li> <li>9. 非選択的リガンドを用いる実験において、作用メカニズムを特定する方法</li> <li>10. HaCaT細胞を実験対象とする合理的根拠と限界、その他の細胞系による実験の可能性</li> <li>11. 培養前処置、培養条件設定の根拠とその他の条件設定の可能性</li> <li>12. Wy14643によるTARC,RANTESの発現抑制作用について考えられる機序</li> <li>13. Wy14643によるPPAR<math>\alpha</math>発現変動</li> <li>14. 各マーカーの培養細胞中発現を評価する可能性</li> <li>15. 統計解析法</li> <li>16. 今後のWy14643の臨床への応用に向けての可能性と課題</li> </ol> <p>これらの質問に対して、申請者は概ね適切に回答した。審査委員の合議の結果、申請者は学位取得の資格を有すると認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。