

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)	氏 名	氏家 韻欣
主査	教授 田中 真樹		
審査担当者	副査 教授 岩崎 倫政		
	副査 教授 吉岡 充弘		
	副査 教授 森本 裕二		

学 位 論 文 題 名

表皮水疱症患者における表皮関連ケモカインの解析
(Analysis on epidermis-related chemokines in epidermolysis bullosa)

本研究は、表皮水疱症 (Epidermolysis bullosa, EB) における皮膚関連ケモカインの発現を解析したものである。EB は遺伝性皮膚疾患であり、現時点では対症療法しかない。そこで、根治的治療法として骨髄移植等の細胞療法が試みられているが、生着率や皮膚への細胞の遊走能が低い事が課題となっている。詳細な機序は不明であるが、細胞が遊走する際にはケモカイン等の関与が示唆されている。今回の研究結果から、EB 患者血清において CCL12、HMGB1 は有意に高く、CCL21 は有意に低いことが示された。また、CXCL12 と CCL27 は罹患面積に応じて変動する傾向がみられた。これらケモカインの変動が、効率の良い細胞療法や創傷治癒の機序解明につながる一助となることが期待される。

審査は日程の都合上、二日間に分けて行われた。初日の審査では、まず副査の森本裕二教授より、ケモカインを用いた治療の有用性について質問があり、申請者は、骨髄移植単独ではドナー由来細胞の皮膚への遊走能が低いため、ケモカインとの併用により、治療の効率化が期待されると回答した。

次に副査の吉岡充弘教授より、分子生物学的な病型診断の有無について質問があった。申請者は、詳細な検査が行われていない検体も含まれるが、病理組織学的診断や臨床症状等により、主な 3 病型に分類されてはいるため、創傷の機序という点からは大きな差異がないことが推測されると回答した。ケモカインの選定理由については、骨髄由来細胞の皮膚への遊走に関与すると報告されているケモカインに着目し、さらに CCL21、CCL27 と同じケモカイン受容体を有する CCL19、CCL28 も含めたと回答した。現時点での最良な治療法の可能性については、ケモカインの局所投与や細胞療法との併用、また、より長期的で根治的な治療としては、骨髄移植とケモカイン投与を併用する方法が考えられると回答した。

二日目の審査では、まず副査の岩崎倫政教授より、スクラッチアッセイにおける経時的な評価について質問があった。申請者は、今回はスクラッチ後 24 時間という急性期のみの測定を行ったこと、実際の臨床像は新旧様々な病変が混在し、ケモカインも急性期、慢性期に発現するものが混在していると推測されるが、今回の研究目的からは急性期の評価のみでも一定の意義はあると回答した。皮膚における細胞分化能に対するケモカインの働き

については、これまでに皮膚に関する報告はなかったと回答した。また、皮膚における骨髄由来細胞の割合が低いことに触れ、細胞療法の意義について質問があった。申請者は、移植した幹細胞の表皮角化細胞への分化により創傷治癒に寄与する部分もあるが、それ以外にも炎症細胞の動員等、創傷治癒を促進する効果が報告されており、症状の改善が見込めると回答した。骨髄移植における重篤な副作用については、重症な症例では全身に病変があり、死に至る可能性もあるため、骨髄移植のような全身に作用しうる治療法が望ましく、危険性と効果を鑑みて行うことになるかと回答した。

最後に主査の田中真樹教授より、ケモカインの疾患特異性について質問があった。申請者は、疾患特異性はないが、今回の研究目的は、疾患の診断や重症度判定等に用いるのではなく、EB における骨髄由来細胞の皮膚への遊走に関与するケモカインを解析し、より効率の良い細胞療法を行う上での一助とすることであると回答した。スクラッチアッセイの結果の解釈については、EB 患者の表皮角化細胞は機械的刺激に対する反応性が鈍い可能性があるかと回答した。また、免疫染色の結果との乖離については、皮膚検体では表皮角化細胞以外の細胞も含まれる事が一因として考えられると回答した。CCL21 の皮膚と血中の濃度差が生じる理由については、樹状細胞がリンパ管に遊走する際に CCL21 の濃度差に従っていることが報告されており、EB 患者についても、詳細な機序は不明であるが効率よく細胞を遊走させるため濃度差が生じている可能性があるかと回答した。また、皮膚におけるケモカインの定量的解析について、表皮角化細胞の培養上清中のケモカイン濃度の結果から微量であることが推測され、他の蛋白が含まれた状態での検出は難しいと回答した。最後に統計学的処理についての指摘があり、申請者は再度検討する旨を回答した。

この論文は、HMGB1 を除いては、希少難治性皮膚疾患である EB において皮膚関連ケモカインが変動していることを示した最初の報告である。骨髄由来細胞の皮膚への遊走に関与するとされているケモカインが、EB においても変動していることを示した点において高く評価されるものであり、これらの研究成果がより効率の良い細胞療法につながることを期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。