



Title	脂質の組成 / 代謝変化による角化症モデルの病態解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	若林, 雅人
Citation	北海道大学. 博士(生命科学) 甲第13181号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/69371
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Masato_Wakabayashi_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学）氏名 若林雅人

審査担当者	主査	教授	木原	章雄
	副査	教授	松田	正
	副査	准教授	佐々	貴之
	副査	講師	柏倉	淳一

学位論文題名

脂質の組成／代謝変化による角化症モデルの病態解析

博士学位論文審査等の結果について（報告）

表皮は体外からの病原菌の侵入を阻止する透過性バリア（皮膚バリア）を形成している。そのため、皮膚バリアの異常は角化症やアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患を引き起こす。皮膚バリア形成において最も重要な役割を果たしているのは、表皮角質層に存在する脂質の多層構造体（脂質ラメラ）であり、これらの疎水性がバリア機能に重要である。また、脂質は皮膚においてバリア形成という役割以外にも、脂質メディエーターとして重要な役割を果たす。アラキドン酸代謝物（エイコサノイド）が炎症を誘発する一方、15-リポキシゲナーゼ（15-LOX）代謝物は抗炎症／炎症終結に働く。本学位論文では、脂質の皮膚での重要性を鑑み、2つの角化症（オルムステッド症候群（OS）と乾癬）に対して脂質代謝の観点から、病態発症機構の解明及び病態制御を目指して研究を行った。

掌蹠角化症であるOSは温度感受性Ca²⁺チャネルTRPV3の顕性変異によって引き起こされるが、発症の分子機構は不明である。本研究では、OSモデルラットのリピドミクス解析を行い、15-LOX代謝物が野生型ラットに比べて減少していることを見出した。15-LOX代謝物はリポキシシンA4、プロテクチンD1、レゾルビンD1などの抗炎症性脂質メディエーターの前駆体であるため、その減少とOS病態との関連が示唆された。また、マイクロアレイによる遺伝子発現解析を行い、ケモカイン、炎症に関連するカルシウム結合タンパク質、炎症促進性サイトカインの発現がOSモデルラットで増加していることを見出した。OSモデルラットにおける15-LOX代謝物の減少、ケモカイン／サイトカインの発現増加は共にOS病態を促進させていると考えられる。

乾癬の重症度は肥満、糖尿病、高脂血症との間に正の関連がある。スフィンゴミエリンはスフィンゴ脂質の1種であり、その合成酵素の1つSMS2は肥満、インスリン感受性、炎症に関与する。本研究では、Sms2ノックアウトマウス（KO）を用いて、Sms2により産生されるスフィンゴミエリンの乾癬病態への影響を調べた。Sms2 KOマウスでは体重差のある高脂肪食摂取群だけでなく、体重差のない通常食摂取群においても乾癬様症状が軽減されていることを明らかにした。また、その原因として乾癬誘発部位におけるTNF- α 、IL-17A量の減少及び脾臓細胞におけるTNF- α 分泌の低下が関与することを示した。

以上のように、本学位論文では、皮膚角化症に対して脂質代謝という視点から病態発症／進行への影響を調べたという点で新しく、学術的に価値のある知見を得ることに成功した。以上のことから、著者が北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。