

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

松浦 哲彦

主論文の題目
および

掲載誌・審査委員

題 目 Serum Peptides as Putative Modulators of Inflammation in Psoriasis.
(乾癬の炎症を調節する因子としての血清ペプチド)

掲載誌 Journal of Dermatological Science, 2017 (in press)

主査 遊道 和雄

副査 岡崎 貴裕

副査 藤井 亮爾

[論文の要旨・価値]

乾癬は、皮膚を主座とする慢性炎症性多臓器疾患である。乾癬で最も頻度の高い型は尋常性乾癬 (psoriasis vulgaris, PV)であり、全体の約90%を占める。PVは、皮膚炎の他、関節炎 (乾癬性関節炎、psoriatic arthritis, PsA)、メタボリックシンドローム、心臓血管障害、うつ病および癌などを合併することが知られているが、その詳細な病態は未だ完全には解明されていない。

そこで申請者は、PV患者24例、PsA患者10例、対照としてアトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD)患者14例ならびに健常者 (healthy control, HC)23例の血清を用いて、乾癬の病態に関連するペプチドの同定を試みた。PV24例はPsoriatic Area and Severity Index (PASI)により、軽症 (PASI≤10; n=18)、中等度・重症

(PASI>10; n=6)の2群に分類した。採取した血清から弱陽イオン交換にてペプチドを抽出し、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析で網羅的にペプチド発現度を解析し、乾癬 (PV+PsA)群とHC群またはAD群、PV群とPsA群、軽症PV群と中等度・重症PV群において、既報に則って各群のペプチドのイオン強度差を算出し、両群間で差の大きいペプチドの同定、疾患活動性・臨床的背景との関連を精査した。

その結果、統計学的に有意なイオン強度差を示したペプチドは、PV+PsA群-HC群間で24個、PV+PsA群-AD群間で20個、PV群-PsA群で23個、軽症PV群-中等度・重症PV群間で2個であった。これらのペプチドの親蛋白質には、凝固因子(fibrinogen α)、皮膚の恒常性維持に関与する蛋白質(filaggrin,)や細胞骨格関連因子が含まれていた。

一連のペプチドミクスの結果から、申請者は乾癬の血清ペプチドプロファイルは対照群のHCやADのそれとは異なっており、乾癬の病態に関与する重要なペプチドが含まれると考察した。また、PVとPsA群間、軽症PVと中等度・重症PV群間でもペプチドプロファイルは異なっており、これらの群間でイオン強度の異なるペプチドのなかに、関節炎の発症や乾癬の重症度に関与する因子があると考察した。それらのなかから、本研究では「凝固因子 fibrinogen α 由来で翻訳後修飾を受けていない fibrinopeptide A-des-alanine (FPAdA)」と「filaggrin 由来で翻訳後修飾を受けた FLG-pEE」に注目して皮膚微小血管内皮細胞や角化細胞を用いた in vitro 実験系 (サイトカインアレイ、ペプチド添加で増減した因子の ELISA)の解析を行ない、これらのペプチドが①炎症性ケモカイン [GRO/CINC-1 (cytokine-induced neutrophil chemo attractant 1), IL-8, monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)]と、②乾癬の皮膚で発現が亢進している抗菌蛋白 (lipocalin-2)の発現を制御していることを見出し、申請者は病態との関連ならびに治療ターゲットとしての可能性を考察している。

本研究は、乾癬の病態解明の糸口を示した価値のある論文で、学位授与に値すると判断した。

[審査概要]

学位審査は、平成29年6月8日に主査・副査および数名の陪席者を伴って、申請者による約30分間のプレゼンテーションの後、審査員から研究目的、実験方法の詳細、研究データの解釈、考察の妥当性、臨床的意義および今後の展望についての約20分間の質疑応答により行なわれた。申請者はこれらの質問に懇切丁寧に明確に回答し、研究分野及び周辺領域について深い知識を持ち、さらに専門性を広げていきたいという意欲が感じられた。英文読解力は、指定した英文文献の和訳によって評価したところ、十分な能力があると判断した。以上より、学位授与に値すると判定した。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

研究遂行能力は十分あり、高い研究能力、

専門知識と語学力を十分に有するものと判断した。