

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

望月 俊彦

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題 目 β -Hydroxybutyrate Reduces Psoriasiform Dermatitis (β -ヒドロキシ酪酸は乾癬様皮膚炎を軽減する)

掲載誌 Journal of St. Marianna University (in press)

主査 加藤 智啓
副査 大岡 正道
副査 藤井 亮爾

[論文の要旨・価値] 要旨：乾癬は世界での有病率が約3%と推定される慢性炎症性皮膚疾患である。肥満の合併率が高く、内臓脂肪組織で産生される TNF- α 、IL-17、IL-23 など炎症性サイトカインや肥満で増加する炎症誘発性の ω 6系飽和脂肪酸の関与が報告されている。一方、一般に、酪酸、 β -ヒドロキシ酪酸など短鎖脂肪酸は抗炎症性作用があることが知られている。本研究では β -ヒドロキシ酪酸がマウスのイミキモド誘発性乾癬様皮膚炎に効果があるかを検討している。方法として、5～8週齢のC57BL/6Jマウスの背部剃毛皮膚にイミキモドを7日間連続で塗布し乾癬様皮膚炎を惹起し、治療群では同じ7日間連続で β -ヒドロキシ酪酸を腹腔内投与した。同乾癬様皮膚炎を紅斑・鱗屑・肥厚の点からスコア化し評価した。また、採取した皮膚組織をHE染色と抗Ly6G抗体での免疫染色で細胞浸潤を評価した。さらに定量的PCRを用いて皮膚組織におけるTNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-17、IL-22、IL-23のmRNA量を測定した（本学動物実験承認番号2006013号）。また、HaCaT細胞をIL-17で刺激した際のTNF- α 、IL-1 β 、GPR109A（ β -ヒドロキシ酪酸受容体）のmRNA量に対する β -ヒドロキシ酪酸の影響を定量的PCRで評価した。結果として、同乾癬様皮膚炎において、 β -ヒドロキシ酪酸同時投与により皮膚炎のスコアは有意に低下（ $p < 0.05$ ）、皮膚組織でのTNF- α 、IL-1 β 、IL-17の産生および浸潤好中球数も有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。HaCaT細胞をIL-17で刺激した際にも、 β -ヒドロキシ酪酸同時添加によりTNF- α およびIL-1 β の産生が有意に低下し（ $p < 0.05$ ）、GPR109A量が有意に増加した（ $p < 0.05$ ）。以上より、 β -ヒドロキシ酪酸がGPR109Aの発現増強と炎症性サイトカイン産生抑制とを介して同乾癬様皮膚炎治療に有用であると結論している。価値：乾癬治療に β -ヒドロキシ酪酸が有用である可能性を示した価値ある論文であり、今後の臨床応用が期待される。

[審査概要] 審査は主査、副査のほか、数名の陪席のもとに行われた。PPTを用いて行われた約20分の発表は丁寧で分かりやすいものであった。その後、約40分の質疑応答があり、1) 治療的投与でも効果があるのか、2) β -ヒドロキシ酪酸の投与量はどのように決めたか、3) GPR109Aの発現増強の治療効果に対する寄与はどのぐらいか、など多数の質問があったが、申請者はいずれも的確に答えていた。発表態度は真摯であった。

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]

マウスモデル・培養細胞を用いて多面的に研究しており、結果解釈も的確であるなど、研究能力は十分であった。乾癬の臨床的知識はもちろん乾癬研究の最前線の知識も豊富であり、専門的学識も十分であった。英語試験は参考論文の一部の和訳によったが、良好であった。以上より、望月俊彦君は学位授与に値すると判断した。