

## 論文審査の結果の要旨

氏名：藤澤大輔

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：重症慢性特発性蕁麻疹患者の膨疹部における皮膚マスト細胞の Mas-related gene X2 の発現の増強

審査委員：（主査） 教授 落合豊子

（副査） 教授 橋本修 教授 武井正美

教授 榎島誠

慢性特発性蕁麻疹は、6 週間以上繰り返す紅斑と膨疹が明らかな誘因なく生じる疾患であり、マスト細胞の活性化が発症に関与している。慢性特発性蕁麻疹患者に、神経ペプチドの一つである Substance P (SP) を皮内注射すると健常人と比較して大きな膨疹反応が長く続く。SP は Neurokinin-1 receptor (NK-1R) を介してヒトマスト細胞を活性化していると考えられてきたが、近年ヒト臍帯血由来培養マスト細胞で Mas-related gene X2 (MrgX2) が新たな SP 受容体として同定された。また、慢性特発性蕁麻疹患者では皮膚病変中に好酸球浸潤が観察され、好酸球顆粒蛋白質により慢性的に局所反応が起きると考えられてきた。しかしその機序は不明のままである。

本論文は、慢性特発性蕁麻疹患者の皮膚マスト細胞における MrgX2 の発現レベル、ならびに皮膚から分離したマスト細胞が発現する MrgX2 の機能解析と、MrgX2 が SP と好酸球顆粒蛋白質の受容体であるかを検討する目的で行われた。

方法としては、慢性特発性蕁麻疹患者 9 人から皮膚生検で採取した病変部、および植皮術に用いた健常人 13 人の余剰部位を用いた。ヒト由来培養皮膚マスト細胞は、ヒト皮膚組織より酵素的に細胞を分散し、stem cell factor 存在下にメチルセルロースを用いて約 10 週～12 週培養して得られた。患者皮膚組織中マスト細胞の MrgX2 発現は免疫組織化学染色法により検出した。ヒト由来培養皮膚マスト細胞における MrgX2 発現はフローサイトメーターで解析し、MrgX2 を標的とした shRNA はレンチウイルスベクターを用いて導入した。ヒスタミンは EIA 法で測定した。細胞内 Ca<sup>2+</sup>動態の解析は蛍光指示薬として Fluo3-AM を用いて測定した。これらの研究の結果、健常人皮膚組織と比較して、慢性特発性蕁麻疹患者の病変部マスト細胞における MrgX2 発現の上昇を確認した。SP や塩基性好酸球顆粒蛋白 major basic protein (MBP)、eosinophil peroxidase (EPO) によるヒト皮膚由来培養マスト細胞の脱顆粒は NK-1R アンタゴニストでは抑制されなかった。しかし MrgX2 の shRNA を導入し MrgX2 の発現を抑制した細胞において脱顆粒が有意に抑制されたことから、MrgX2 が責任受容体であることが示された。

以上、本研究は、慢性特発性蕁麻疹病変部マスト細胞で MrgX2 の発現が上昇し、かつ NK-1R ではなく MrgX2 がヒト皮膚由来培養マスト細胞の SP や MBP、EPO に対する応答性の責任受容体であることを明らかにした。また MrgX2 が慢性特発性蕁麻疹治療の新たな分子標的になる可能性があることを示した貴重な研究論文である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以上

平成28年2月17日