

## 論文の内容の要旨

氏名：田 杭 真 帆

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：アトピー性皮膚炎患者血漿中の脂質メディエータープロファイルの同定と病態との関係性について

アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis ; AD）は、増悪と寛解を繰り返す痒痒のある湿疹を主病変とする疾患である。AD の病態形成には 2 型免疫応答による炎症反応が関与している。機序として、2 型サイトカインである IL-4（Interleukin-4）は B 細胞に作用して IgE（Immunoglobulin E）を産生させ、アレルゲン特異的な IgE がマスト細胞の高親和性 IgE 受容体 FcεRI に結合し、IgE にアレルゲンが結合すると、FcεRI が架橋され、ヒスタミン、プロスタグランジン（prostaglandin ; PG）やロイコトリエン（leukotriene ; LT）などの生理活性物質が放出されて炎症や痒痒を引き起こすことが知られている。また、その他にも PG や LT については AD の発症に関与していると推測される報告がいくつかある。しかしながら、脂質メディエーターと AD の病態との関係については未だ不明な点が多く、AD 患者検体を用いたリポドミクスによる網羅的な脂質プロファイルの解析はこれまでに報告がない。そのため、本研究では、リポドミクスを用いて、AD 患者血漿中の脂質メディエーターの量的・質的特徴を明らかにし、重症度評価に有用なバイオマーカーを同定すること、AD の病態における脂質メディエーターの役割を解明することを目的とした。

AD 患者 31 人、健常人（normal control ; NC）36 人の合計 67 人を対象に、血漿から固相抽出法で酸化脂肪酸を抽出し、液体クロマトグラフィー質量分析計を用いて解析した。

その結果、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸の探索し得た計 40 種の代謝物の中で、計 9 種の脂質メディエーターが AD 患者群で NC 群と比較して統計学的に有意に低値であった。なかでも抗炎症性メディエーターである LXA<sub>4</sub>（lipoxin A<sub>4</sub>）は、AD 患者群で NC 群と比較し有意に低値であり、血漿 TARC（Thymus and activation-regulated chemokine）値と血清 IgE 値とに有意な負の相関を示した。LXA<sub>4</sub> の血漿中の濃度が低い程、血清 IgE 値は高く、AD は重症であることが明らかになり、LXA<sub>4</sub> は AD の重症度を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。一方で、RvD2（resolvin D2）は NC 群と比較して AD 患者群で有意に高値であった。さらに RvD2 は、二項ロジスティック解析から *p* value が最も低い脂質メディエーターであり、AD の病態における RvD2 の役割を解析した。ヒト表皮角化細胞株（HaCaT 細胞）およびヒト表皮角化細胞を用いてスクラッチテストを行った結果、RvD2 の添加により表皮角化細胞の増殖が有意に誘導された。また AD モデルマウス実験を用いた解析から、病変局所において RvD2 が有意に上昇していることが明らかとなった。以上から RvD2 は AD 患者群において NC 群と比較して有意に高値を示し、また AD モデルマウスの病変局所で産生が増強していることが分かり、搔破によって破壊された表皮の修復に関与している可能性が示された。