

学位授与番号	甲第 1676 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏 名	久 保 正 幸
学位論文題目	アトピー性皮膚炎モデル NC/Nga マウスにおける一酸化窒素および活性窒素種の関与に関する研究
論文審査委員	主 査 教 授 萩 野 景 規 副 査 教 授 竹 原 和 彦 教 授 西 條 清 史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) は掻痒を伴う炎症性皮膚疾患であり, その病態には免疫学的異常や皮膚バリアの機能障害など多くの因子が関与している. 一方, 種々の炎症性疾患において一酸化窒素 (NO) や NO より生じる活性窒素種 (reactive nitrogen species, RNS) が影響を及ぼすことが知られている. AD において NO との関連性を示唆するいくつかの報告はあるが, 不明な点が多い. 本研究では, ヒト AD の実験動物モデルとして知られている NC/Nga マウスを用いて, AD 様皮膚病変部における NO や RNS の産生について, NO 合成酵素 (NO synthase, NOS) アイソフォームの発現, RNS 産生の指標となる S-ニトロソチオールやニトロチロシン量, さらに RNS 産生に影響する活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) の産生を検討し, 以下のような結果を得た.

1. AD 様皮膚病変部では, 誘導型 NOS および内皮型 NOS の発現が, それぞれ真皮層の炎症性細胞あるいは血管内皮細胞で増加し, 神経型 NOS の発現が表皮基底層において減少していた.
2. AD 様皮膚病変部での NO_x 濃度は有意に減少していたが, 血清中 NO_x 濃度は有意に増加していた.
3. AD 様皮膚病変部では, S-ニトロソチオールやニトロチロシン量は共に有意に増加していた. また, ニトロチロシンの生成は好酸球に認められた.
4. AD 様皮膚病変部又は尿中で, 酸化ストレス (ROS 産生) の指標である TBARS (チオバルビツール酸反応性物質) や 8-ヒドロキシデオキシグアノシンの有意な変化を認めなかった.

NC/Nga マウスの AD 様皮膚病変部では, NOS アイソフォームの発現の変化, NO_x の減少や RNS の増加といった NO 代謝バランスの顕著な変化が認められた.

以上の結果は, AD 様皮膚病変発症動物モデルを用いて AD の病態を NO 代謝の面から検討したものであり, アレルギー学および NO 学の発展に寄与する価値ある業績と考えられ, 学位に値すると評価された.