

氏名	杉本 佐江子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5909 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Toll-like receptor signaling induces the expression of lympho-epithelial Kazal-type inhibitor in epidermal keratinocytes (表皮角化細胞においてToll-様受容体シグナルは lympho-epithelial Kazal-type inhibitorの発現を上昇させる)
論文審査委員	教授 鵜殿平一郎 教授 松川昭博 教授 大橋俊孝

### 学位論文内容の要旨

表皮産生のセリンプロテアーゼ阻害因子である Lympho-epithelial Kazal-type inhibitor (LEKTI) は、表皮関連カクレインである KLK5 や KLK7 などのセリンプロテアーゼの活性を厳密に制御している。一方で Toll 様受容体 (TLR) は病原体・損傷関連分子パターン認識し、炎症性サイトカインや抗菌ペプチドを生成する。我々は表皮角化細胞において TLR シグナルが LEKTI の発現に及ぼす影響について検討した。

TLR1/2、3、5、2/6 リガンドは表皮角化細胞における LEKTI の発現を誘導し、TLR3 リガンドは培養上清中のセリンプロテアーゼ活性を亢進させた。また水痘、膿皮症、しゅさの皮膚サンプルにおいて LEKTI は高い発現を示した。TLR シグナルによるセリンプロテアーゼの制御機構の解明は、炎症性皮膚疾患での過剰なセリンプロテアーゼ活性の制御に貢献する可能性がある。

### 論文審査結果の要旨

表皮細胞から分泌されるセリンプロテアーゼは、皮膚のバリア機構を破壊し Netherton 症候群、アトピー性皮膚炎、乾癬、しゅさなど様々な皮膚疾患に関与すると考えられている。

本研究では、正常ヒト表皮角化細胞を各種 TLR リガンドで刺激培養した際に、トリプシンおよびキモトリプシン様活性を有するカクレイン関連ペプチダーゼ (KLKs) が培養上清中に分泌されることを見出し、同時にその内因性阻害剤である Lympho-epithelial Kazal-type inhibitor (LEKTI) も分泌されることを見出した。

本研究は、TLR シグナルによる表皮角化細胞のセリンプロテアーゼ分泌の制御機構の解明に繋がり、炎症性皮膚疾患の制御に貢献できる価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。