

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目「乾癬における分化異常と Notch シグナルの関連性について」

学位申請者 太田 多美

本論文は、いまだ原因不明の慢性炎症性角化症である尋常性乾癬（Psoriasis vulgaris, PV）の病態形成のメカニズムを解明するために、PV の表皮細胞の動態に的を絞ってその疾患メカニズムの一端を明らかにしたものである。

皮膚科医である学位申請者は、PV は表皮細胞の動態、特にその分化に異常をおこしているのではないかと着想し、表皮細胞の分化と増殖に関連するとされているタンパク質 Notch ファミリーに注目し、乾癬の患者と健常者の皮膚組織におけるそれらの遺伝子とタンパク質の発現及び細胞内分布を分子生物学的、免疫組織学的に解析し、比較検討した。PV の表皮動態について Notch 分子に注目した報告はなく、乾癬の治療に対する新たな分子標的の探索を意図した研究である。

本論文では、正常ヒト皮膚組織を対照群として乾癬患者から得られた皮膚組織を解析すると、乾癬では皮膚における層構造が破綻しており、ケラチン及び Notch の発現分布が乱れていること、全ての Notch 遺伝子発現は乾癬の皮膚において著しく低下していることが明らかとなった。一方、Notch の調節因子である p63 の発現には異常が検出されなかった。これらの結果から、乾癬の皮膚では Notch 遺伝子の発現低下、及び Notch の局在変化により、皮膚細胞の正常な分化・増殖能が失われていると推察された。本論文で明らかにされた Notch の発現異常が乾癬発症に関与する可能性を示唆できたことは、乾癬の病態解明や新しい治療法の開発に向けて有用な所見を得たとみなされる。したがって、本論文は、博士論文に十分値するものと考えられる。

以下の質問を含む多数の質問がなされた。

1. 乾癬の発症における人種差、男女比の違いについて、さらに解析に必要な症例の選択について
2. 免疫組織化学の評価方法について
3. Notch1~4 の発現レベルや局在の違い、表皮細胞の分化・増殖との関係について
4. 乾癬患者において見出された keratin 10 と 14 の共発現を示す細胞について
5. 炎症の程度と Notch 分子の発現について
6. 他の炎症性皮膚疾患における Notch 分子の異常について

申請者はこれらの質問に対して、乾癬は白人に多く男女に発生差はないが、本邦においては男女比 2:1 であること、notch 分子の発現の違いはエピトープの違いにより一部は活性化シグナルをみている可能性があること、keratin 10+14 double positive 細胞はこれまでに発表のない非常に興味深い細胞であることなど、自らの皮膚科医としての経験と研究成果、文献的考察を含め、問題点についても的確に回答し、この論文が乾癬発症の新たな分子メカニズムの解明に繋がり得ることを示し、今後、Notch リガンドの分布や、Notch シグナルの異常についての研究を継続したい旨を述べた。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。
したがって、申請者 太田 多美 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	医学博士	中村 直哉	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	秦野 伸二	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	岩崎 正之	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	小澤 明	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（薬学）	穂積 勝人	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）