

## 学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 宇都宮 亮

学位論文名 ヘパリン類似物質の抗炎症作用の解析

---

### 学位論文の要約

ヒト角化細胞は免疫細胞を活性化し、皮膚炎を惹起する。アトピー性皮膚炎などの皮膚炎では皮膚バリアは傷害され、ダニ抗原などの環境の刺激に晒される。ヘパリン類似物質は保湿剤として皮膚科領域で広く使用されている。しかし、関節リウマチの軟骨細胞に対する TIMP3 産生増加作用や、乾燥の関与しない皮膚疾患である扁平苔癬への外用で治療効果を示したことが報告されており、ヘパリン類似物質には保湿剤以外の生理作用を持つ可能性があると考えた。本研究ではヒト角化細胞を培養し、ヘパリン類似物質の添加実験を行い、培養上清への IL-1 $\beta$  の放出や、ヒト角化細胞内の IL-1 $\beta$  蛋白、IL-1 $\beta$  mRNA の発現を検討し、ヘパリン類似物質が IL-1 $\beta$  の産生を抑制することを明らかとした。過去に、ダニ抗原はヒト角化細胞に対し、inflammasome の活性化を介した IL-1 $\beta$  の放出刺激を与えることを報告したが、ヘパリン類似物質は inflammasome の活性には影響せず、しかしダニ刺激による IL-1 $\beta$  の放出を抑制した。ヘパリン類似物質の inflammasome によらない抗炎症作用を解析するために、MAPK カスケードの検討を行い、ヘパリン類似物質は ERK 及び p38 のリン酸化を抑制することを明らかとした。上記の結果より、ヘパリン類似物質はヒト角化細胞の ERK, p38 のリン酸化を抑制し、下流シグナルを抑制することにより、IL-1 $\beta$  mRNA の発現を抑制、結果として細胞内の pro-IL-1 $\beta$  が減少し、細胞外へ放出される IL-1 $\beta$  を減少させることによって、ヒト角化細胞に生じる pro-inflammatory 反応を抑制することを明らかとした。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文 : Utsunomiya R, Dai X, Murakami M, Masuda K, Okazaki H, Tsuda T, Mori H, Shiraishi K, Tohyama M and Sayama K: Heparinoid suppresses Der p-induced IL-1 $\beta$  production by inhibiting ERK and p38 MAPK pathways in keratinocytes.

Experimental Dermatology. 2018 Sep;27(9):981-988. DOI: 10.1111/exd.13685.