

氏名	種本 理那
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 7 3 6 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和6年2月19日
論文題目	皮膚傷害が消化管に及ぼす影響の検討
審査担当専門委員	(主査) 杏林大学教授 久松 理一 和歌山県立教授 江幡 正悟 医科大学 東京医科大学教授 森 弘樹 歯科大学

審査の結果の要旨

近年、腸内細菌叢を中心とした多臓器連関が注目されており、このような背景のもとで腸皮膚相関の概念が提唱され、腸内細菌叢の異常(dysbiosis)や消化管免疫の変化が皮膚疾患の病態に影響を及ぼす可能性が考察されており、臨床においてもアトピー性皮膚炎治療におけるプロバイオティクスの有効性などが報告されている。一方で、皮膚傷害が腸管に及ぼす影響とそのメカニズムについては解明されていない。現代人は石鹸、洗剤等の化学物質あるいは界面活性剤に触れる生活を送っており、皮膚バリアが損傷を受ける機会が多い。本研究は、皮膚傷害による免疫活性化が腸管免疫を修飾している可能性があるという仮説のもとに慢性機械的皮膚傷害モデル(CMS: Chronic mechanical skin injury model), Croton oil (刺激性接触皮膚炎)モデル, MC903 (アトピー性皮膚炎)モデルの各皮膚傷害モデルを用いて皮膚傷害が消化管に及ぼす影響を検討した。上記3つのモデルの中でCMSにおいてのみ腸管の病的な形態学的変化を認めた。コントロール群と比較しCMS群では空腸、回腸の絨毛長短縮が観察され、腸管透過性も亢進していた(* $p < 0.05$)。さらに回腸におけるIL-13とMCPT8の有意な上昇を認めた。また組織学的検討では、回腸において肥満細胞の増加が確認された。CMSモデルに肥満細胞阻害剤投与すると回腸の絨毛長に変化は認めなかったものの、空腸では陰窩長が延長した。小腸粘膜傷害にはアポトーシスが関与しているとの既報に基づき、小腸粘膜のアポトーシスのをTUNEL染色で調べたところ、CMS群の回腸でTUNEL陽性細胞の増加を認めた。

以上の結果は皮膚障害が肥満細胞やIL-13を介して小腸上皮細胞のアポトーシスを誘導し腸管バリア機能の低下を引き起こしうることを示しており、腸皮膚連関を考える上で示

唆に富む結果であり，慢性皮膚疾患の病態研究にも寄与するものと考えられた．このように本研究はその独創的で挑戦的な仮説設定を含めて学術的に高く評価され，審査委員全員一致で博士（医学）として合格と判定した。