

| | |
|-----------|--|
| 氏 名（本 籍） | いしまる ひろのぶ 石丸 浩靖（京都府） |
| 学 位 の 種 類 | 博士（医学） |
| 学位授与番号 | 甲 第 742 号 |
| 学位授与日付 | 令和 7 年 3 月 13 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 学位論文題目 | Sweat Protects against Contact Hypersensitivity: Transient Sweat Suppression Compromises Skin Barrier Function in Mice |
| 審 査 委 員 | 教授 樋田 一徳 教授 大友 孝信 教授 佐々木 環 |

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

角質層のバリア機能は角質層水分量（SSH）と関連し、SSH 低下は皮膚乾燥とアレルゲン曝露となりアレルギー性皮膚炎を誘発するリスクとなる。SSH 維持に汗が寄与し、発汗がアトピー性皮膚炎（AD）やアレルギー性皮膚炎に関与する可能性の報告があるが、発汗低下が感作・惹起からアレルギー性皮膚炎を増悪するという知見はない。このため、本研究は皮膚バリア機能の発汗の役割と、アレルギー反応への防御機構の解明を目的とし、マウス汗腺が存在する足底部発汗を抑制し、発汗低下がアレルギーにおいて重要なイベントである感作相及び惹起相に与える影響についてハプテンを用いて検討した。

C57BL6/J 雄性マウス足底部へ抗コリン薬プロパンテリン臭化物投与後、発汗滴数及び SSH の有意な減少が 6 時間持続し、発汗の SSH 維持への関与が確認できた。一方汗腺のない耳介皮膚に抗コリン薬を投与して惹起した場合はアレルギー反応に変化を認めなかった。感作相では発汗抑制群において 0.1-0.3%という低濃度ハプテン（2,4,6-トリニトロクロロベンゼン：TNCB）による感作が成立し、発汗抑制で感作しやすくなっていると考えられた。惹起相では急性接触皮膚炎で発汗抑制による TNCB、オキサゾロン（OX）の足のアレルギー反応の有意な増強が認められた。要因として IgE 産生促進、Th2 型サイトカイン、アラームイン及び Th17 型サイトカイン増加の関連の可能性が示唆され、発汗抑制による炎症悪化部位で増加した CD4 陽性 T 細胞や c-Kit 陽性肥満細胞などの炎症性細胞の関与が考えられた。OX 慢性接触皮膚炎でも同様に、発汗抑制による血清総 IgE 量、*Il4*、*Il13* など Th2 型サイトカイン、*Tslp* や *Il17* など炎症性サイトカインの mRNA 発現量が発汗抑制群で有意に増加した。惹起 6 時間後の高湿度環境での発汗抑制群では急性及び慢性接触皮膚炎アレルギー反応と血清総 IgE 量が対照群と同程度減弱し、感作成立後も適切な保湿が発汗低下のアレルギー反応増悪を抑制できると考えられた。

以上の所見をまとめた論文は 2024 年 *Journal of Investigative Dermatology* 誌に掲載された。この研究は本人が中心となっており、マウス皮膚を用いた研究結果をもとに科学的論理的に記述され解釈も適切であり論文として完成度が高い。今後の医科学での貢献の可能性を持つ重要な意義を含み、審査の結果、学位申請論文としてふさわしいと判断された。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会・最終試験は、2024年12月10日（火）14時より30分間行われた。申請者は具体的データを含めて詳しく丁寧に示説した。その後、審査委員からは、以下のような質問が出た。(1)発汗、汗成分、性質についての解析、(2)保湿が皮膚バリアに対して良いという既知の事実に対する本研究の新知見、(3)発汗も加湿も、角質層の水分量増加を解したメカニズムで皮膚バリア維持とは？(4)皮膚バリアの組織学的な可視化の可能性、(5)角質層以外の層のバリア機能の可能性、(6)ヒト臨床例との対応などの質問が出た。

申請者はそれぞれの質問に対し、(1)今回の発表以外の結果を利用し正確に応答、(2)発汗が角質水分量を増加させているとはっきり示された報告はなく、むしろ発汗は増悪因子と認識されているところもあり、今回は発汗に注目して、皮膚バリア維持にとって良いということを示した、(3)発汗させるが角質水分量を上昇させない乾燥環境のような実験系構築は困難で確認はできていない、(4)ヒトの報告があるが、動物実験系ではあまり報告がなく検討の余地がある、(5)有棘層などの接着装置などの可能性もあり今後検討したい、(6)皮膚科症例を検討したい、など、いずれも適切な回答を行なった。

本研究遂行にあたり、申請者は研究倫理、研究内容を十分に理解遵守し、論理的説明を行なった。そして自らの学識で研究成果とその意義を伝え、将来的展望を述べた。よって審査の結果、学位審査の最終試験は合格と判定した。