

氏名（本籍）	<small>あさぬま ゆみこ</small> 浅沼 由美子 （岡山県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 716 号
学位授与日付	令和 5 年 3 月 9 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	Herpes simplex virus-induced murine dry skin model through sweating disturbance
審査委員	教授 岡本 安雄      教授 勝山 博信      教授 平 成人

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

ヒトの帯状疱疹病変部では発汗障害が生じることは報告されているが、単純ヘルペスウイルス 1 (HSV-1) がヒトの感染に与える影響はこれまで全く注目されていない。HSV-1 角膜炎に二次的に涙腺が感染し、涙の分泌が低下することが報告されていることから、HSV-1 が汗腺に感染することと、発汗障害およびドライスキンの発症に関係性があるのではないかと考えた。本研究では、HSV-1 投与により発汗障害を引き起こす動物モデルを確立することを目的とした。マウスに HSV-1 を局所皮膚接種し、マウスで唯一汗腺のある足蹠の汗腺における HSV-1 DNA の検出とともに発汗反応を検討した。感染後 7-14 日目に発汗反応と皮膚表面の水分が有意に低下していた。HSV-1 接種後に温熱負荷を加えると、発汗障害と皮膚乾燥が顕著に増強された。両者とも自然消退し、2 回目の HSV-1 接種で抵抗性となり、抗 HSV-IgG 抗体の上昇を認めた。組織染色の結果から、汗腺内腔の著明な拡張と炎症細胞の浸潤を認め、汗腺の tight junction 関連タンパク質 claudin3 の発現が低下していた。HSV-1 を投与したマウスでは、ピロカルピンに対する発汗反応は低下していたことから、HSV-1 投与による発汗障害は汗腺ユニットの機能障害が原因であると考えられた。発汗障害を呈したマウスの HSV-1 DNA の定量結果から、汗腺は HSV-1 感染に対して感受性が高いが、汗腺でのウイルス複製はほぼ行われていないことが示唆された。以上の結果から、HSV-1 感染により発汗障害誘発ドライスキンマウスモデルを開発し、本モデルが、HSV-1 によって誘発される発汗障害に対する理解と発汗障害に対する治療戦略の開発において有益であると考えられた。以上の事から、今回の申請論文は医学的な価値を有し、学位論文に値するものと判断した。

### 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会・最終試験では、申請者から、本研究の着想に至った経緯、研究目的、研究方法、結果とその科学的解釈について、丁寧に準備されたスライドを用いて約 15 分間で説明がなされた。また、発表の仕方についても非専門領域の聴講者にもわかりやすい口調で、落ち着いた発表であり、申請者が本研究とその学問的背景について十分に理解していることがうかがわれた。審査委員からは①アトピー性皮膚炎の患者と HSV-1 の感染について、②結果に対する統計解析について、③HSV 接種後の温熱負荷が HSV-1 による発汗

障害を増強するメカニズムについて、④HSV-1の発汗障害と神経支配との関係について、⑤感染後7日目の汗腺の構造（tight junctionの不連続性、組織内への汗漏れなど）について、⑥感染後21日目の汗腺ユニットの再生・修復についてなどの質問がなされた。また、複数回のHSV-1接種あるいは温熱負荷を検討した理由についての質問に対しては、申請者はHSV-1による持続性発汗障害のマウスモデルを確立することを目的で行ったが、HSV-1による発汗障害は3-4週間で回復し、汗腺機能障害が回復したマウスは2度目の経皮接種に対して抵抗性になることから困難であったため、今回確立したHSV-1皮膚接種モデルでHSV-1を再活性化することができれば可能と考えられると説明があった。概ね適切な回答が得られたが、統計解析については復習する必要ありと審査員からコメントがあった。今回の学位論文は、HSV-1による発汗障害モデルを*in vivo*で確立したものであり、極めて独創性に富み、今後さらなる解析により新知見が得られると期待された。以上から、申請者によって行われた今回の研究成果は、学位論文に相応しい優れた内容であり、また申請者自身の研究領域における知識量と今後の研究遂行能力についても十分と判断され、最終試験の結果として合格とした。