

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	伊 東 可 寛
論文審査担当者	主 査	皮膚科学	天 谷 雅 行	
微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦		内科学	金 井 隆 典
	内科学	福 永 興 壱		
学力確認担当者：			審査委員長：吉村 昭彦	
			試問日：2021年10月13日	
(論文審査の要旨)				
論文題名： <i>Staphylococcus cohnii</i> is a potentially biotherapeutic skin commensal alleviating skin inflammation ( <i>Staphylococcus cohnii</i> は抗炎症作用を有した皮膚常在菌の生物製剤となり得る)				
<p>皮膚の微生物叢は恒常性の維持や炎症性皮膚疾患と関連している。本研究では皮膚常在菌の<i>Staphylococcus cohnii</i> (<i>S. cohnii</i>) が皮膚でのグルココルチコイド産生を亢進し、<i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>) による皮膚炎や、2型または17型免疫応答による薬剤誘発性皮膚炎を抑制することが明らかにされた。</p> <p>審査では、皮膚炎モデルマウスである<i>Tmem79</i><sup>-/-</sup>マウスを用いた経緯について問われた。既報にある皮膚炎を自然発症するFlaky tailマウスの原因遺伝子として<i>Filaggrin</i>と<i>Tmem79</i>が同定され、<i>Tmem79</i><sup>-/-</sup>マウスは皮膚炎を自然発症して<i>S. aureus</i>が増殖することから、皮膚炎と皮膚細菌叢の研究に適したモデルと判断したと回答された。<i>S. cohnii</i>と<i>S. aureus</i>の相互作用や皮膚上での局在について問われた。<i>S. cohnii</i>は皮膚および<i>in vitro</i>で<i>S. aureus</i>の増殖は阻害せず共生するが、毒素産生など代謝経路への関与や両細菌の局在に関しては検討を要すると回答された。<i>S. cohnii</i>の抗炎症作用について、他の菌との同時投与による相乗効果をもたらす可能性について問われた。<i>Staphylococcus epidermidis</i>など抗菌ペプチドなどを産生して<i>S. aureus</i>の増殖を阻害する皮膚常在菌を<i>S. cohnii</i>と併用することで治療効果を高めたと回答された。ファージが感染した<i>S. cohnii</i>では皮膚でのグルココルチコイド産生亢進が減弱する機序について問われた。皮膚に定着した<i>S. cohnii</i>のプロテオーム解析ではファージ感染によって解糖系や転写制御因子など複数のタンパク質が有意に発現が低下しており、ファージ挿入が菌の複数の代謝経路に影響している可能性があるが、原因代謝経路や遺伝子は今後の検討課題であると回答された。ファージによって抗炎症作用を減弱する遺伝子をもたらされる可能性について問われた。ファージ由来の遺伝子は機能が不明なものが多く、皮膚上で発現が検出された遺伝子はごく僅かであるため、ファージ由来の遺伝子による抗炎症効果の阻害は明らかではないが、遺伝子改変技術の向上などを含め今後の重要な検討課題であると回答された。<i>S. cohnii</i>の臨床応用にあたり、生菌製剤や代謝物を用いた治療法の可能性を問われた。生菌製剤としての投与方法や原因代謝物の同定は今後検討が必要であり、原因代謝物を同定することで新規創薬の可能性につながると回答された。</p> <p>以上、本研究は<i>S. cohnii</i>の炎症抑制の分子作用機序や原因遺伝子などの検討すべき課題を残すものの、皮膚常在菌によってグルココルチコイド産生を亢進して皮膚炎を抑制する新たな治療につながる可能性を明らかにした点で有意義な研究であると評価された。</p>				