

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	伊 東 可 寛
<p>主 論 文 題 名</p> <p><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>			
<p>(内 容 の 要 旨)</p> <p>宿主と微生物の相互作用は皮膚の恒常性を維持するために重要であり、その関係性の破綻はアトピー性皮膚炎や尋常性乾癬などの慢性炎症疾患との関連が指摘されている。特にアトピー性皮膚炎においては<i>Staphylococcus aureus</i>が病態へ関与している。また他にも<i>Corynebacterium</i>属の細菌が皮膚炎の原因となり得ることが知られている。その一方で、一部の皮膚常在菌は病勢を改善させる機能を有する可能性が示唆されている。</p> <p>本研究では皮膚炎モデルマウスの解析を通じて、皮膚常在菌の<i>Staphylococcus cohnii</i>が皮膚の炎症を抑制し得ることを明らかにした。</p> <p>皮膚バリア障害を呈する<i>Tmem79</i>^{-/-}マウスはspecific pathogen free (SPF) 環境下で二峰性の皮膚炎を自然発症することを見出した。その皮膚炎ではIL-17A産生T細胞の誘導と、<i>S. aureus</i>や<i>Corynebacterium matitidis</i>が増殖していた。無菌環境下では<i>Tmem79</i>^{-/-}マウスは皮膚炎を発症せずに炎症性T細胞の誘導もみられなかったが、<i>S. aureus</i>や<i>C. mastitidis</i>を単独定着させることで<i>Tmem79</i>^{-/-}マウスは皮膚炎を発症して炎症性T細胞が誘導された。</p> <p>続いて菌叢解析の結果から、<i>Tmem79</i>^{-/-}マウスの皮膚炎発症と負の相関を示す<i>S. cohnii</i>に着目した。無菌<i>Tmem79</i>^{-/-}マウスへの<i>S. aureus</i>や<i>C. matitidis</i>の接種に先立って<i>S. cohnii</i>を定着させることで、<i>S. cohnii</i>はこれらによる皮膚炎の発症を病原菌の定着量に影響せずに予防した。また<i>S. aureus</i>による皮膚炎の発症後に治療的に<i>S. cohnii</i>を塗布することでその炎症を軽減した。さらに<i>S. cohnii</i>の塗布は薬剤誘導性の2型または17型炎症反応による皮膚炎を菌叢とは非依存的に抑制した。</p> <p>宿主への<i>S. cohnii</i>定着による影響を探るべく、抗炎症作用を有する<i>S. cohnii</i>の単独定着した野生型マウスの皮膚を用いて遺伝子発現解析や質量分析を行った。その結果、<i>S. cohnii</i>の特定の株は皮膚でグルココルチコイド関連遺伝子や炎症抑制遺伝子の発現を亢進し、グルココルチコイドの産生が高まっていた。</p> <p>最後に健常人の皮膚より<i>S. cohnii</i>を単離し、その抗炎症能を検証した。アトピー性皮膚炎患者由来の<i>S. aureus</i>を単独定着、またはアトピー性皮膚炎患者の病変部より採取した菌叢を接種して皮膚炎を発症した<i>Tmem79</i>^{-/-}マウスに対して、この<i>S. cohnii</i>株を治療的に投与することで炎症が軽減した。</p> <p>以上より<i>S. cohnii</i>は生菌製剤として、皮膚炎に対する新たな治療法となる可能性を有している。</p>			