

乙 第 号

朴 紀央 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	朴 紀央
論文審査担当者	委員長	教 授	田中康仁
	委 員	教 授	桐田忠昭
	委 員	教 授	浅田秀夫
	(指導教員)		

### 主論文

Epidermal growth factor receptor inhibitors selectively inhibit the expressions of human  $\beta$ -defensins induced by *Staphylococcus epidermidis*.

EGFR 阻害薬は表皮ブドウ球菌による  $\beta$ ディフェンシンの発現を選択的に抑制する

Kio Park, Rie Ommori, Kyoko Imoto, Hideo Asada.

Journal of Dermatological Science 2014 Aug;75(2):94-9.

## 論文審査の要旨

Epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFR 阻害薬) は上皮系悪性腫瘍に対して顕著な治療効果を上げている。しかし、ざ瘡様皮疹などの皮膚の副作用をしばしば引き起こすが、その機序については未だ不明な点が多い。

表皮細胞は抗菌ペプチド産生などの自然免疫応答を発動して、生体防御の第一線を担っている。本研究は EGFR 阻害薬により抗菌ペプチド産生が抑制されることが皮膚の副作用の原因であると仮説を立て、皮膚で発現する代表的な抗菌ペプチドである human  $\beta$ -defensins (hBD) を用いて検討している。

培養ヒト表皮細胞を、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌で刺激すると各種 hBD の発現が誘導されるが、この系に gefitinib、erlotinib の 2 種類の EGFR 阻害薬を添加することで生じる hBD の発現量の変化を検討した。その結果、黄色ブドウ球菌の生菌刺激で誘導される hBD2 や表皮ブドウ球菌培養上清刺激によって誘導される hBD2 と hBD3 の発現は EGFR 阻害薬によって有意に抑制された。EGFR 阻害薬が表皮の自然免疫応答を選択的に阻害することが判明し、この作用が EGFR 阻害薬による皮膚障害の発現に大きく関わっている可能性が示唆された。

本研究成果は、EGFR 阻害薬によって生じる皮膚障害に、自然免疫応答の抑制が関わっていることを初めて証明した報告であり、今後の発展が大いに期待される。公聴会における質疑応答も的確であり、参考論文と合わせて、博士(医学)の学位に値する研究であると評価する。

## 参 考 論 文

1. A large foot ulcer due to disseminated *Mycobacterium avium* infection in a patient with previously undiagnosed HIV.  
Park K, Tanioka M, Yonezawa M, Matsumura Y, Kore-eda S, Miyachi Y.  
*Br J Dermatol.* 2007 Jun;156(6):1381-3.
2. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo.  
Park K, Mori T, Nakamura M, Tokura Y.  
*Eur J Dermatol.* 2011 Jan-Feb;21(1):135-6.
3. A familial case of Hailey-Hailey disease successfully treated with minocycline and nicotinamide.  
Higashimae K, Park K, Kabashima K, Miyachi Y.  
*Eur J Dermatol.* 2013 Apr 1;23(2):265-6.
4. Possible Nagashima-type palmoplantar keratosis in two siblings.  
Park K, Kabashima K, Miyachi Y.  
*Case Rep Dermatol.* 2013 Mar 4;5(1):58-60.
5. A case of foreign-body granuloma of the glabella due to polyacrylamide filler and an intractable ulcer after skin biopsy: An immunohistochemical evaluation of inflammatory changes.  
Park K, Nishiwaki F, Kabashima K, Miyachi Y.  
*Case Rep Dermatol.* 2013 Jun 20;5(2):181-5.

6. Primary cutaneous lichen amyloidosis of the external auditory canal, possibly due to scratching with a metal nail head for severe pruritus.  
Park K, Taniyama T, Kabashima K, Miyachi Y.  
Eur J Dermatol. 2014 Jan-Feb;24(1):95-6.
  
7. A neonatal case of proliferative nodules in a giant congenital melanocytic nevus with histological evaluation.  
Park K, Fukumoto T, Kuki C, Asada H.  
Int J Dermatol. 2014 Apr;53(4):e252-3.
  
8. A case of dominant dystrophic epidermolysis bullosa with diabetes mellitus presenting as progressive recalcitrant blisters and erosions.  
Park K, Nakano H, Sawamura D, Kabashima K, Miyachi Y.  
Int. Wound J. 2014 Oct;11(5):567-8.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに皮膚病態医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 30 年 11 月 13 日

学位審査委員長

運動器再建医学

教 授 田中康仁

学位審査委員

口腔・顎顔面機能

制御医学

教 授 桐田忠昭

学位審査委員（指導教員）

皮膚病態医学

教 授 浅田秀夫