

## 総合研究奨励賞 (結城賞)



阪口 政清

## 略 歴

平成7年3月	徳島文理大学薬学部	卒業
平成13年3月	岡山大学医学系大学院博士課程	修了
平成13年4月	岡山大学医学部細胞生物学分野	
	日本学術振興会特別研究員 (PD)	
平成16年6月	岡山大学大学院医歯学総合研究科	助手
平成17年4月	同	大学院医歯薬学総合研究科 助手
平成19年4月	同	助教
平成20年4月	同	准教授
平成26年1月	同	独立准教授

## 研究論文内容要旨

近年、分泌性S100A8/A9タンパク質複合体は、乾癬やアトピー性皮膚炎において、マーカータンパク質としての重要性が取り上げられるとともに、炎症増悪を誘導するタンパク質としての機能面も大きく注目を浴びている。しかし、どのような機序をもって当炎症増悪に関わるのかが、よくわかっていなかった。それは、分泌性S100A8/A9のリガンドとしての作用点（受容体）が複数あるためである。これまで、受容体としては、RAGE（Receptor for Advanced Glycation Endproducts）とTLR4（Toll-Like Receptor 4）が報告されていたが、これら受容体のみでは、S100A8/A9による皮膚炎症性疾患の分子機構を十分に説明することが困難であった。このため、別の未知受容体を見出す必要があった。当問題に面し、我々は、これまでの研究から、作用点として働く重要な受容体EMMPRINとNPTN $\beta$ を世界に先駆けて同定することに成功した。この発見が、これまで謎であった乾癬、アトピー性皮膚炎の炎症増悪分子機構の解明にブレークスルーをもたらしたのである。これら受容体は、ヘテロダイマーを形成し、S100A8/A9に親和性を示した。また、NPTN $\beta$ の下流では、GRB2がアダプタータンパク質として働くことから、ERKリン酸化酵素の活性化を介した増殖促進が誘導され、これがアトピー性皮膚炎での皮膚の肥厚につながった。一方、EMMPRINの下流にはTRAF2アダプタータンパク質を介したNF $\kappa$ B転写因子の活性化が惹起され、こちらは炎症性サイトカイン、ケモカインの強力かつ持続的誘導につながった。これらが、アトピー性皮膚炎での炎症増悪のスパイラルを生み出していたのである。以上、本研究から、RAGEとTLR4に加え、S100A8/A9によるNPTN/EMMPRINの活性化も本炎症病態に重要な役割を担っていることが明らかとなった。