



Decreased expression of suprabasin induces aberrant differentiation and apoptosis of epidermal keratinocytes: Possible role for atopic dermatitis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 青島, 正浩 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003695

論文審査の結果の要旨

申請者らは、先行研究においてアトピー性皮膚炎 (AD) 患者の角層サンプルのプロテオーム解析を行い、AD 患者では健常人に比し、スプラバシンの発現が低下していることを見出した。スプラバシンは、表皮や上部消化管などの上皮組織に発現するタンパク質であり、細胞増殖に関与し、血管新生を誘導する。また、スプラバシンはトランスグルタミナーゼ 2、3 の基質でもあり、上皮細胞の角化の過程に関与すると推定されるが、表皮角化におけるその機能の詳細は不明である。そこで申請者は、スプラバシンの正常の表皮角化における役割と、AD におけるスプラバシン発現とその意義を明らかにすることを目的に本研究を行った。

AD 患者と健常人から採取した皮膚角層のスプラバシン発現量は、プロテオーム解析、免疫染色のいずれにおいても AD 患者で低下していた。さらに、血中のスプラバシン濃度も AD 患者で有意に低下し、とくに外因性 AD に比べ内因性 AD で顕著であった。ヒト 3D 皮膚モデルでは、スプラバシンをノックダウンすると、角層と顆粒層の形成不全と表皮角化細胞のアポトーシスが誘導された。正常 3D 皮膚モデルでは、Th2 サイトカイン (IL-4, IL-13) を添加しても形態の変化を認めなかったが、スプラバシン・ノックダウン 3D 皮膚モデルでは、表皮各細胞のアポトーシスが誘導され、表皮真皮境界部の裂隙が形成された。さらに、スプラバシンのリコンビナント蛋白は表皮角化細胞の増殖を有意に促進した。

以上より、申請者は、スプラバシンは正常の表皮角化において重要な役割を果たしており、加えて、AD とくに内因性 AD において、スプラバシン発現が低下し、この状態では Th2 サイトカイン刺激によって皮膚病変がさらに増悪する可能性を示した。

本研究は、スプラバシンの正常表皮角化における役割を明らかにし、さらに、AD 患者におけるスプラバシンの発現低下とその病態に関わる意義をはじめて示した研究として、審査委員会では高く評価した。以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 須田 隆文

副査 瀬藤 光利

副査 永田 年