



Protective role of Galectin-7 for skin barrier impairment in atopic dermatitis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-12-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 馬屋原, 孝恒 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003781

博士（医学） 馬屋原 孝恒

論文題目

Protective role of Galectin-7 for skin barrier impairment in atopic dermatitis

（アトピー性皮膚炎における皮膚バリア障害に対するガレクチン-7の保護的役割）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

アトピー性皮膚炎は、IL-4/IL-13 を主なサイトカインとする Th2 優位な病態であるとともに、IL-4/IL-13 によって表皮は海綿状態となり、皮膚バリア障害が引き起こされる慢性の疾患である。一方、ガレクチン-7 は β -galactoside 結合タンパク質であるガレクチンファミリーに属する 15-kDa のレクチンであり、表皮角化細胞のホメオスタシスに重要な役割を果たすことがわかっている。そして、アトピー性皮膚炎においては、表皮上層の角層内にガレクチン-7 が高発現していることが判明している。しかしながら、その役割については、不明であった。

〔材料ならびに方法〕

ガレクチン-7 の角層表皮や血清中の発現を検討するため、我々はアトピー性皮膚炎の患者血清、患者皮膚病理を用いて評価した。また、IL-4/IL-13 を中心とするサイトカインを添加した培養表皮角化細胞 (Normal Human Epidermal Keratinocytes: NHEKs) や 3 次元培養皮膚を評価することによって、さらにはガレクチン-7 をノックダウンした 3 次元培養皮膚を用いることで、ガレクチン-7 の産生メカニズムや機能的役割について検討した。

なお、患者血清の使用については、E-14-126-1 にて、患者皮膚病理に関しては、17-188 にて各々浜松医科大学臨床研究倫理委員会から承認されている。ガレクチン-7shRNA(short harpin RNA)を用いた 3 次元培養皮膚の実験では、浜松医科大学組換え DNA 実験安全委員会、30-28 にて承認されている。

〔結果〕

アトピー性皮膚炎患者の血清中のガレクチン-7 は、アトピー性皮膚炎の重症度を示す一つである SCORAD(SCORing Atopic Dermatitis)や皮膚の水分消失量の指標である TEWL(Transepidermal water loss: 経表皮水分蒸散量)に正の相関を示すことがわかった。つまり、ガレクチン-7 はアトピー性皮膚炎患者の病勢マーカーとバリア機能障害に相関することが判明した。また、アトピー性皮膚炎患者では正常者の表皮と比較して、表皮角化細胞の細胞間にガレクチン-7 が発現することを我々は見出した。

次に、IL-4/IL-13 のサイトカインで刺激した NHEKs にて、細胞内や細胞外におけるガレクチン-7 を共焦点レーザー顕微鏡、real time PCR や ELISA にて評価、測定した。また、その他のサイトカインとして、乾癬に主に関わるサイトカイン、IL-17/IL-22 や Th1 の代表的なサイトカイン、IFN- γ との違いも比較検討した。

結果は、その他のサイトカインと比較して、IL-4/IL-13 添加にて細胞内でガレクチン-7 の産生が高まる傾向があり、そして、細胞外にガレクチン-7 が多数放出されることがわかった。以上から、アトピー性皮膚炎でみられる代表的なサイトカインにて、ガレクチン-7 の産生が高まることが証明された。また、NHEKs の2次元で認めた IL-4/IL-13 誘導下でのガレクチン-7 の細胞間の高発現の結果を3次元培養皮膚でもみられるか検討したところ、同様に IL-4/IL-13 添加によってコントロールと比較して細胞間にガレクチン-7 が発現していた。

最後に、ガレクチン-7 の機能的役割について検討した。通常は IL-4/IL-13 刺激によって Stat6 が活性化する。まず NHEKs を用いて、IL-4/IL-13 誘導によって、Stat6 が活性化するのを確認した。そして、IL-4/IL-13 刺激で NHEKs から放出されたガレクチン-7 は、同様に Stat6 依存性であることがわかり、シグナルのレベルでも IL-4/IL-13 とガレクチン-7 との密接な関わりが示せた。さらに、3次元培養皮膚を用いて、ガレクチン-7 の発現をノックダウンさせ、IL-4/IL-13 刺激をしたところ、表皮細胞が、棘融解を起こして、細胞間隔が広がる更には細胞が遊離することが判明した。まとめると IL-4/IL-13 誘導性の表皮角化細胞の接着障害を保護する作用をガレクチン-7 が要すること、つまり、ガレクチン-7 が表皮角化細胞同士をつなぎとめておく役割を持つことが示唆された。

〔まとめ〕

アトピー性皮膚炎のような Th2 環境下では、ガレクチン-7 は、表皮角化細胞内にて産生されて、そして細胞外へ放出され、表皮細胞間や角層に貯留する。さらには血流へ移行し血清中のガレクチン-7 を上昇させていることが判明した。また、ガレクチン-7 が細胞間に貯留することで、アトピー性皮膚炎で起こる海綿状態(細胞間の分離)を改善の方向に向かわせる、表皮角化細胞の細胞接着を保つための stabilizer としての役割をガレクチン-7 が有する可能性を、3次元培養皮膚を用いて示した。

〔結論及び今後〕

ガレクチン-7 が IL-4/IL-13 誘導下における表皮角化細胞への保護的役割を持つ可能性が今回示唆された。また、IL-4/IL-13 刺激による細胞、組織ダメージによってガレクチン-7 が産生、放出されているという意味では、ガレクチン-7 がある種 alarmin のような働きをする可能性がある。更なる発展として、アトピー性皮膚炎のマウスモデルを用いて、リコンビナントのガレクチン-7 を塗布することによって、皮膚症状の改善がみられるどうかや NHEKs での E-カドヘリンとガレクチン-7 との相互作用、依存性などについて検討される。