

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	横内 麻里子
<b>主 論 文 題 名</b>				
Epidermal tight junction barrier function is altered by skin inflammation, but not by filaggrin-deficient stratum corneum (表皮タイトジャンクションバリア機能はフィラグリン欠損に起因する角質変化の影響を受けないが、皮膚炎により障害される)				
<b>(内容の要旨)</b>				
<p>哺乳類の皮膚バリア機構は、角層とタイトジャンクション(TJ)という、性質を異にする2つのバリアから構成されている。</p> <p>フィラグリンは角層の主要構成物質であり、近年その遺伝子変異がアトピー性皮膚炎の主要な発症因子として報告されている。フィラグリン欠損マウスの角層は正常マウスと比較して物理的に脆弱であり、高い物質透過性を示す。またフィラグリン欠損マウスでは、ハプテン誘導性接触過敏反応やタンパク抗原経皮塗布後の液性免疫応答が亢進しており、フィラグリン異常により生じた角層バリア障害が、アトピー性皮膚炎を引き起こすとの仮説を裏付けるものとなった。一方、アトピー性皮膚炎患者の皮膚において、TJの構成要素であるclaudin-1の発現低下およびTJ機能異常が報告されており、TJバリアの異常がアトピー性皮膚炎の発症に関与するとの可能性が指摘されている。しかし、フィラグリン異常が直接表皮TJバリアに影響を与えるか、あるいは皮膚炎の二次的影響によりTJバリア障害をきたすのかについては明らかでない。</p> <p>本研究ではまず、フィラグリン異常が直接表皮TJバリアに影響を与えるかを調べるため、フィラグリン欠損マウスについて、TJバリアの構造および機能の解析を行った。フィラグリン欠損マウスと正常マウスの表皮TJの立体構造を比較したところ、主要なTJ構成要素であるclaudin-1、occludin、ZO-1、tricellulin、LSRの発現は双方で明らかな違いはみられず、立体構造にも差はなかった。また、表皮ケラチノサイトを分離しTJ構成要素のmRNAの発現を比較したが、フィラグリン欠損マウスと正常マウスで有意差を認めなかった。また、500Daから31kDまでの分子量の異なるトレーサーを用いてTJバリアの透過実験を行ったところ、フィラグリン欠損マウスのTJは、全てのトレーサーの浸透を遮断し、in vivoで測定可能な範囲ではバリア機能が正常であることが示された。</p> <p>次に、皮膚炎の影響によりTJバリアが障害されるかについての検討を行った。マウスにおいて、ハプテンの反復塗布刺激は、Th2型反応を誘導することにより慢性アレルギー性皮膚炎を形成し、アトピー性皮膚炎のマウスモデルの一つとして認知されている。正常マウスの耳介にハプテンである2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB) を反復塗布することによりハプテン誘導皮膚炎モデルマウス (Hapten-induced dermatitis model mice; HDモデルマウス) を作成し、皮膚炎の状態でのTJバリアの構造と機能の解析を行った。HDモデルマウスの表皮ケラチノサイトでは、claudin-1、occludin、tricellulin、LSRのmRNA発現が顕著に低下していた。また、トレーサーを用いた透過実験では、5kD以下の低分子トレーサーの漏出が確認され、TJバリアの透過性亢進が示された。</p> <p>以上より、表皮TJバリア機能はフィラグリン欠損による直接の影響を受けないが、皮膚炎により障害されることが明らかになった。同様のTJバリア透過性亢進を示すclaudin-1ノックアウトマウスを用いた研究において、TJバリア異常は表皮の分化異常を介して角層バリア異常を引き起こすことが示されている。よって、角層バリア障害→抗原感作の成立→炎症の惹起→表皮TJバリア障害→角層バリア障害、という悪循環が形成され、慢性皮膚炎の形成を促しアトピー性皮膚炎の病態の完成につながっていくことが示唆された。</p>				