

Title	炎症性皮膚疾患の病態形成過程における脂肪酸代謝変動の包括的メタボローム解析
Sub Title	Global analysis of lipid metabolism in the course of dermatitis pathogenesis
Author	永沼, 達郎(Naganuma, Tatsuro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究ではまず、皮膚炎の発症過程における脂肪酸代謝物の包括的解析を行い、その結果、イミキモド塗布による乾癬モデルではAlox8 代謝物が、好酸球性アレルギー性皮膚炎モデルではAlox15代謝物が主に産生されることを明らかにした。そこで次に、各皮膚炎モデルにおいてAlox8もしくはAlox15の欠損マウスを用いた解析を進めた。</p> <p>まず乾癬モデルにおいて、Alox8 KO マウスではイミキモド塗布に伴う耳の肥厚がほぼ認められず、皮膚炎の改善が認められた。この時、8-HETEや8-HEPE、10-HDHAなどのAlox8代謝物がKOマウスではほぼ完全に消失していたことから、これらの代謝物が乾癬の発症に寄与している可能性が示唆された、また、in situ hybridizationにより皮膚におけるAlox8の局在を調べたところ、乾癬の発症に伴い表皮ケラチノサイトの有棘層および顆粒層にAlox8の強いシグナルが確認された。好酸球性アレルギー性皮膚炎モデルにおいて、Alox15 KO マウスでは炎症に伴う耳の肥厚が悪化したことから、Alox15は炎症抑制的に機能していることが示唆された。Alox15の発現細胞を調べたところ、表皮ケラチノサイト、マクロファージ、好酸球に発現が認められた。そこで、細胞特異的Alox15 KOマウスによりどの細胞のAlox15が病態に寄与するかを検証したところ、炎症初期ではマクロファージのAlox15が、炎症中期から後期にかけてはケラチノサイトのAlox15が炎症抑制的に働いている可能性が示された。一方好酸球のAlox15は逆に病態促進的に機能している可能性が示唆された。</p> <p>In this study, we comprehensively measured fatty acid metabolites in the course of dermatitis onset, and revealed that in psoriasis model, Alox8 metabolites were mainly produced in the skin while Alox15 metabolites were actively generated in eosinophil-dependent allergic dermatitis model.</p> <p>Thus, we next evaluated the contribution of Alox8 to psoriasis pathogenesis, and found that the symptoms of skin inflammation were suppressed in Alox8 KO mice. Also, Alox8 metabolites such as 8-HETE, 8-HEPE, and 10-HDHA were vanished in KO mice, suggesting that these metabolites contributed to amelioration of pathology. Furthermore, in situ hybridization unveiled the Alox8 localization in stratum basale keratinocytes in the course of psoriasis pathogenesis.</p> <p>In eosinophil-dependent allergic dermatitis, we found that the symptoms of skin inflammation were exacerbated in Alox15 KO mice, suggesting that Alox15 played a role for anti-inflammatory function. We next analyzed the Alox15 expressing cells, and found that epidermal keratinocytes, macrophages, and eosinophils expressed Alox15. Thus, we used each cell-specific Alox15 KO system, and revealed that each cell contributed to skin inflammation in different phase of dermatitis pathogenesis.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210147

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	助教	補助額	300 (A) 千円
	氏名	永沼 達郎	氏名 (英語)	Tatsuro Naganuma		
研究課題 (日本語)						
炎症性皮膚疾患の病態形成過程における脂肪酸代謝変動の包括的メタボローム解析						
研究課題 (英訳)						
Global analysis of lipid metabolism in the course of dermatitis pathogenesis						
1. 研究成果実績の概要						
<p>本研究ではまず、皮膚炎の発症過程における脂肪酸代謝物の包括的解析を行い、その結果、イミキモド塗布による乾癬モデルでは Alox8 代謝物が、好酸球性アレルギー性皮膚炎モデルでは Alox15 代謝物が主に産生されることを明らかにした。そこで次に、各皮膚炎モデルにおいて Alox8 もしくは Alox15 の欠損マウスを用いた解析を進めた。</p> <p>まず乾癬モデルにおいて、Alox8 KO マウスではイミキモド塗布に伴う耳の肥厚がほぼ認められず、皮膚炎の改善が認められた。この時、8-HETE や 8-HEPE, 10-HDHA などの Alox8 代謝物が KO マウスではほぼ完全に消失していたことから、これらの代謝物が乾癬の発症に寄与している可能性が示唆された、また、in situ hybridization により皮膚における Alox8 の局在を調べたところ、乾癬の発症に伴い表皮ケラチノサイトの有棘層および顆粒層に Alox8 の強いシグナルが確認された。</p> <p>好酸球性アレルギー性皮膚炎モデルにおいて、Alox15 KO マウスでは炎症に伴う耳の肥厚が悪化したことから、Alox15 は炎症抑制的に機能していることが示唆された。Alox15 の発現細胞を調べたところ、表皮ケラチノサイト、マクロファージ、好酸球に発現が認められた。そこで、細胞特異的 Alox15 KO マウスによりどの細胞の Alox15 が病態に寄与するかを検証したところ、炎症初期ではマクロファージの Alox15 が、炎症中期から後期にかけてはケラチノサイトの Alox15 が炎症抑制的に働いている可能性が示唆された。一方好酸球の Alox15 は逆に病態促進的に機能している可能性が示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>In this study, we comprehensively measured fatty acid metabolites in the course of dermatitis onset, and revealed that in psoriasis model, Alox8 metabolites were mainly produced in the skin while Alox15 metabolites were actively generated in eosinophil-dependent allergic dermatitis model.</p> <p>Thus, we next evaluated the contribution of Alox8 to psoriasis pathogenesis, and found that the symptoms of skin inflammation were suppressed in Alox8 KO mice. Also, Alox8 metabolites such as 8-HETE, 8-HEPE, and 10-HDHA were vanished in KO mice, suggesting that these metabolites contributed to amelioration of pathology. Furthermore, in situ hybridization unveiled the Alox8 localization in stratum basale keratinocytes in the course of psoriasis pathogenesis.</p> <p>In eosinophil-dependent allergic dermatitis, we found that the symptoms of skin inflammation were exacerbated in Alox15 KO mice, suggesting that Alox15 played a role for anti-inflammatory function. We next analyzed the Alox15 expressing cells, and found that epidermal keratinocytes, macrophages, and eosinophils expressed Alox15. Thus, we used each cell-specific Alox15 KO system, and revealed that each cell contributed to skin inflammation in different phase of dermatitis pathogenesis.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			