

京都大学	博士(医学)	氏名	中東恭子
論文題目	Upregulation of aquaporin-3 is involved in keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia (Aquaporin-3の発現増加は表皮角化細胞の増殖および表皮肥厚に關与する)		
(論文内容の要旨)			
<p>Aquaporin-3 (AQP3)は、表皮角化細胞に発現し、水およびグリセロールの透過を制御する膜蛋白である。これまで、AQP3欠損マウスおよびヒト培養表皮角化細胞を用いた研究で、AQP3が表皮角化細胞の増殖および遊走に關与しているということが報告されてきた。また、AQP3欠損が表皮角化細胞の分化には影響が少ないことも示唆されていた。しかしながら別の報告では、AQP3が表皮角化細胞の分化に關与し増殖には關与しないと報告され、その機能については未だ明確にはされていなかった。また一方で、アトピー性皮膚炎(AD)患者の皮膚においてAQP3の発現増加が示唆されていたが、その機序についても明らかにはされていなかった。</p> <p>本研究では、表皮肥厚を伴う皮膚疾患へのAQP3の關与について調べることを目的とし、AQP3発現と表皮角化細胞の増殖および表皮肥厚との關連性について、AD皮膚に着目して検討した。</p> <p>まず初めに、AD患者および健常者の皮膚を採取し、免疫組織化学染色および定量PCRにより表皮におけるAQP3の発現を検討した。蛋白および遺伝子レベルにおいて、ヒトAD表皮におけるAQP3の有意な発現増加が認められた。</p> <p>次に、AQP3-cDNAの遺伝子導入により、ヒト培養表皮角化細胞にAQP3を過剰発現させ、細胞増殖への影響を検討した。AQP3の過剰発現により、表皮角化細胞の増殖マーカーであるKeratin5, 14の発現は有意に増加したが、分化マーカーであるKeratin1, 10の発現増加は認められなかった。また同時に、細胞内グリセロールおよびATP含有量が増加し、細胞増殖が促進された。</p> <p>さらに、AD表皮で産生が亢進しているサイトカインあるいはケモカインにおいてAQP3の発現を増加させる因子を検索した。その結果、Th2型ケモカインであるCCL17/TARC (thymus and activation-regulated chemokine)がAQP3の発現を増加させることを見出した。また、CCL17によりAQP3の発現を増加させた表皮角化細胞でも、Keratin5, 14の有意な増加が認められ、細胞増殖促進を伴うことが示された。</p> <p>最後に、AQP3欠損マウスを用いて、卵白アルブミン誘発性ADモデルおよびハプテン誘発性ADモデルを作製し、AD発症について野生型マウスと比較検討した。野生型マウスでは、ヒトAD表皮と同様に、表皮においてAQP3の発現増加が確認された。また、野生型マウスでは表皮肥厚が著明で、増殖期の細胞数が有意に増加し、表皮の粗雑化、ならびに表皮バリア機能の指標である経表皮的水分蒸散量の増加が認められた。AQP3欠損型マウスでは、表皮角化細胞の増殖が抑制されており、表皮肥厚は軽度で、経表皮的水分蒸散量</p>			

の増加も抑えられていた。これらの所見から、表皮角化細胞の過増殖により増殖と分化のバランスが損なわれ、その結果、表皮バリア機能の低下を惹き起こすという可能性が示唆された。一方、血清IgEレベルおよび表皮含有CCL17レベルは野生型およびAQP3欠損型ともに増加しており、両者の間に有意な差は認められなかった。

以上の結果から、AQP3-cDNAの遺伝子導入あるいはCCL17により誘発されたAQP3の過剰発現が、表皮角化細胞の増殖を促進することが示された。また、2種のマウスADモデルの解析結果から、AQP3は表皮角化細胞の増殖を促進し、その結果表皮肥厚を誘発すると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

Aquaporin-3 (AQP3)は、水およびグリセロールの透過を制御する膜蛋白で、表皮角化細胞に発現している。これまで、AQP3が表皮角化細胞の増殖あるいは分化のいずれに寄与しているのか明確にはされていなかった。本研究は、表皮角化細胞におけるAQP3の機能、および表皮肥厚を伴う皮膚疾患におけるAQP3の關与について検討したものである。

AQP3-cDNAの遺伝子導入およびCCL17との共培養によって、表皮角化細胞のAQP3の発現を増加させたところ、表皮角化細胞の増殖促進が認められた。これらの所見は、AQP3が表皮角化細胞の増殖に關与することを強く示唆した。

ヒトアトピー性皮膚炎およびマウスアトピー性皮膚炎モデルの検討によって、肥厚した表皮におけるAQP3の発現増加が認められた。また、AQP3が欠損していると過剰な表皮肥厚が抑制されるとともに表皮バリア機能が維持されることを確認した。これらの所見から、AQP3が表皮角化細胞の過増殖を起こすことにより、表皮の増殖および分化の恒常性が乱れ、表皮バリア機能の低下につながる可能性が示唆された。

以上の研究は、表皮角化細胞におけるAQP3の機能の解明に貢献し、表皮肥厚を伴う皮膚疾患に対する新規治療薬の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成23年12月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。