

Keratinocyte-derived anosmin-1, an extracellular glycoprotein encoded by the X-linked Kallmann syndrome gene, is involved in modulation of epidermal nerve density in atopic dermatitis

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2011-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: TENGARA, SUHANDY メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001069

順天堂大学 博士 (医学)

氏名 Tenggara Suhandy

論文題目 Keratinocyte-derived anosmin-1, an extracellular glycoprotein encoded by the X-linked Kallmann syndrome gene, is involved in modulation of epidermal nerve density in atopic dermatitis

(ケラチノサイト由来 anosmin-1 はアトピー性皮膚炎における表皮内神経密度調節に関与する)

論文内容の要旨

アトピー性皮膚炎 (AD), 乾皮症などの痒みは, 一般に抗ヒスタミン薬に抵抗性を示す。この原因の1つとして, 表皮内知覚神経線維の増加による痒み閾値の低下が考えられる。カルマン症候群原因遺伝子 KAL1 は神経細胞の移動, 神経突起伸長に関与することが知られている。本研究では, KAL1 遺伝子の AD 病態への関与を明らかにすることを目的とした。

KAL1 遺伝子がコードしている anosmin-1 蛋白が細胞外へ分泌されると, 神経細胞の移動や突起伸長のための足場となり, その移動や突起伸長の方向性決定に関与するガイダンス分子として機能することが報告されている。そこで, CHO 細胞に KAL1 遺伝子を過剰発現させ, その培養上清を用いてラット後根神経節細胞 (DRG 細胞) を培養することで, DRG 細胞の神経突起伸長を測定した。その結果, コントロールと比較し, anosmin-1 蛋白を過剰に含む培地で培養した DRG 細胞の神経突起伸長が有意に抑制された。

次に, 健常者及び AD 患者の皮膚での KAL1 遺伝子の発現を RT-PCR 法および免疫染色法で検討した。その結果, KAL1 mRNA が培養ヒトケラチノサイトで発現し, 分化したケラチノサイトではその mRNA 量が減少すること, anosmin-1 蛋白は主に正常皮膚の基底細胞層に分布することが明らかとなった。また, 健常者に比べ, AD 患者の皮膚では KAL1 mRNA 及び anosmin-1 蛋白の発現が減少した。

さらに, 我々は Th1 / 2 サイトカインによるケラチノサイトでの KAL1 遺伝子の発現制御を定量的 RT-PCR 法で検討し, IL-4, IL-13, TGF- β 1 がケラチノサイトでの KAL1 遺伝子発現を増加させること, 逆に, IFN- γ がその発現を抑制することを見出した。

以上の結果から, 正常皮膚では, ケラチノサイトから産生された anosmin-1 蛋白が, 表皮真皮境界部に分布する知覚神経線維に対して, 神経反発作用を発揮することが示唆された。

一方, AD 皮膚では, 表皮のカルシウム濃度勾配, あるいは Th1 / 2 サイトカインの制御を通して, 細胞外 anosmin-1 蛋白量が減少することが示唆された。このように, anosmin-1 蛋白の神経反発作用の低下が表皮内神経線維を増生させ, 部分的に痒み閾値の低下に繋がると考えられた。