

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2322 号

The antimicrobial protein S100A7/psoriasin enhances expression of keratinocyte differentiation markers and strengthens the skin tight junction barrier

(抗菌タンパク質である S100A7 (ソラヤシン) は、表皮細胞の角化マーカーの発現を増強し、皮膚タイトジャンクションのバリア機能を強化する)

服部 文弘 (はっとり ふみひろ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

皮膚は様々な病原微生物から体を守るため、 β -ディフェンシンやカテリシディン LL-37、S100A7 (ソラヤシン) などの抗菌物質を産生するとともに、体内からの水分の蒸散を防ぐことによって、生体を維持するために重要なバリア機能を有している。これら抗菌物質は、抗菌作用だけでなく、様々な免疫調節作用も有しており、中でも S100A7 は注目されている。S100A7 は、カルシウム結合タンパク質である S100 ファミリーの一つで、角化によって形成される周辺帯の構成成分である。S100A7 は皮膚炎症性や過剰増殖性疾患で多量に発現し、抗菌作用以外、細胞遊走活性やサイトカイン・ケモカイン産生等の免疫調節機能に関与することが知られている。また、S100A7 は角化に関与する可能性が報告されたが、この抗菌タンパク質と角化の直接的な関係は詳細に検討されていない。そこで、本研究では、S100A7 の角化への作用と皮膚タイトジャンクションによるバリア機能への影響について検討した。

その結果、S100A7 は、いくつかのヒト表皮細胞分化マーカーである filaggrin、involucrin、keratin-1、keratin-10、transglutaminase-1、transglutaminase-3 と claudin-1、-4、-14 と occludin といったタイトジャンクションバリア機能を強化するタンパク質の発現を促進した。また、S100A7 がアドヘレンスジャンクションの構成タンパク質である β -catenin と E-cadherin を活性化することを確認した。さらに、S100A7 がタイトジャンクションバリア機能を増強することを、表皮細胞シートの経上皮電気抵抗 (TER) と細胞間透過性というタイトジャンクションバリア機能のパラメーターを用いて示した。また、S100A7 がグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 (GSK-3) と MAP キナーゼ経路を活性化し、それぞれの経路の特異的阻害剤が S100A7 を介したタイトジャンクションバリア機能を阻害することが分かった。

以上の結果は、S100A7 がこれまで明らかとなっていた抗菌作用や免疫調節作用に加えて、表皮細胞の角化を促し、さらに、タイトジャンクションバリア機能を強化することによって皮膚の自然免疫に貢献するという新しい知見を示した。