

# Expression of desmosome proteins in experimental acantholysis of skin organ culture from Hailey-Hailey disease

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-06-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鎌田, 麻美 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002723">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002723</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2436 号

Expression of desmosome proteins in experimental acantholysis of skin organ culture from Hailey-Hailey disease

ヘイリーヘイリー病の皮膚器官培養系で生じる実験的棘融解におけるデスモソームタンパクの発現

鎌田 麻美 (かまた あさみ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

ヘイリーヘイリー病(HHD)は、腋窩や鼠径部などの間擦部に水疱、びらんを生じる常染色体顕性遺伝性疾患である。組織学的には表皮の棘融解とそれによる基底層直上の水疱形成を特徴とする。本症は、ゴルジ体膜上の secretory pathway calcium-ATPase 1(SPCA1)というカルシウムポンプをコードする ATP2A2 遺伝子の異常により細胞内カルシウム濃度が上昇するが、皮膚病変形成との関係は明らかではない。過去の研究から、HHD の無疹部の皮膚を器官培養すると棘融解性水疱が経時的に惹起されることが確認されている。本研究は書面にて同意を得た病理学的に診断されている HHD 患者 2 名(A, B)と健常患者の良性皮膚腫瘍手術時の無疹部余剰皮膚を用いて器官培養を行い、病理学的変化ならびにデスモソームタンパクの発現の経時変化を蛍光免疫組織染色およびウェスタンブロットを用いて定量解析した。またそれらに対するステロイドや COX 阻害薬の影響についても検討した。その結果、コントロール皮膚と比較し、HHD の皮膚では 48 時間後に棘融解性水疱が出現したが、ステロイドと COX 阻害薬を加えた皮膚では抑制された。蛍光免疫染色では HHD の棘融解細胞で desmoplakin および  $\gamma$ -catenin はいずれも細胞周囲から内部へ拡散していた。ウェスタンブロットによる定量解析では、desmoplakin および  $\gamma$ -catenin では正常皮膚と HHD 皮膚の発現差、各試薬を添加した培養間で特徴的な差は得られなかったが、コントロール皮膚では phospho-desmoplakin の発現量が 0 時間と比較し 48 時間後に有意に増加するのに対し ( $P = 0.005$ )、caseA では減少傾向にあり、caseB では有意に減少していた (caseA;  $P = 0.0877$ , caseB;  $P = 0.0011$ )。さらに治療薬であるステロイドを添加した HHD の皮膚では添加していない皮膚と比較し、48 時間培養後の phospho-desmoplakin の発現量は 2 症例とも有意に高かった (caseA;  $P = 0.0277$ , caseB;  $P = 0.0308$ )。この結果は、desmoplakin のリン酸化が HHD における特有の臨床症状に寄与している可能性があり、リン酸化タンパクの増加が棘融解の抑制に重要な役割を果たしていることを示唆している。