

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	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002723

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	鎌田 麻美
論文題名	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		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】ヘイリーヘイリー病(HHD)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遺伝子のハプロ不全により起こるとされる常染色体顕性遺伝病である。臨床的に間擦部にびらんや水疱を生じ、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が、細胞内カルシウム濃度の上昇と皮膚病変形成の関係は明らかではない。過去の研究から判明しているHHDの無疹部の皮膚を器官培養すると経時的に棘融解が起こることを利用し、本研究では器官培養48時間までの病理学的変化ならびにデスモソームタンパクの発現の変化を調べた。

【方法】良性皮膚腫瘍の切除時に書面で同意の得られたHHD患者2名 (case A, caseB) と健常患者の無疹部余剰皮膚を用いて器官培養を行い、24時間後と48時間後の病理学的変化ならびにデスモソームタンパクの発現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、ステロイドとCOX阻害薬の影響についても検討した。

【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、COX阻害薬を添加した皮膚では抑制された。皮蛍光免疫組織染色では培養前のHHDの皮膚はコントロール皮膚と同様にdesmoplakinおよび γ -cateninは細胞周囲に点状およびに染色されたが、HHD皮膚に経時的に出現した棘融解細胞においては試薬による差はなくいずれも細胞周囲の発現が消失し、細胞内部へ拡散する像となった。ウェスタンブロットによる定量解析では、desmoplakinおよび γ -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HHDの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)。

【考察】HHDにおけるdesmoplakinおよび γ -cateninの蛍光免疫染色における分布の変化は棘融解により細胞間接着が弱まることによる変化と考える。HHDでは正常皮膚と比較し0時間でのデスモブラキンのリン酸化が進んでおり、HHDの治療薬であるステロイドを添加した48時間培養後のHHD皮膚で棘融解が抑制され、リン酸化タンパクの減少も抑制されていたことから、デスモブラキンのリン酸化が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。