

学 位 論 文 要 約

博士論文題目皮膚表皮角化細胞における鉄関連分子の解析.....

.....東北大学大学院医学系研究科医科学専攻.....

.....神経・感覚器病態学講座・皮膚科学分野.....

氏名浅野 雅之.....

皮膚の最外層は表皮と呼ばれ、角化細胞が層状に積み重なった構造をしている。表皮では外側に向かうにつれて鉄濃度が減少することがこれまで知られていたが、この鉄濃度減少を説明できる鉄代謝に関わる分子の発現、機能についてはあまり知られていなかった。そこで私は、現在までに他の臓器で知られている鉄代謝に関わる分子の表皮内での蛋白局在ならびに mRNA 発現を、免疫組織染色とレーザーマイクロダイセクションの手法を用いて *in vivo* に検討した。続いて培養表皮角化細胞をカルシウムにより分化させることで、さらにこれら鉄代謝関連分子の表皮分化に伴う蛋白および mRNA 発現と細胞内鉄量の変動について *in vitro* で検討した。これらの一連の実験により、表皮細胞は未分化な状態では鉄を細胞内に取り込むための蛋白が強く発現しているが、分化に伴ってこれらの蛋白発現が消失し、逆に鉄を細胞外に排出するための蛋白発現が強くなることが分かった。私は、全身の鉄代謝に重要な働きを有するフェロポーチンと呼ばれる細胞内鉄を細胞外に放出するトランスポーターが、ヒト表皮でも培養ヒト表皮角化細胞でも分化とともに発現が増強し、その発現とともに細胞内鉄量が減少していることを見出した。そこで、この細胞内鉄量の減少がフェロポーチンによる作用であるかを確認するため、フェロポーチン特異的 siRNA とフェロポーチンの特異的な分解を誘導するヘプシジンを用いて、表皮角化細胞におけるフェロポーチンの鉄排出トランスポーターとしての機能を検証した。フェロポーチン蛋白の減少が細胞内鉄量の増加をもたらしたことから、実際に表皮角化細胞でフェロポーチンが鉄排出トランスポーターとして機能することが確認された。最後に、炎症性皮膚疾患である尋常性乾癬やアトピー性皮膚炎病変部の表皮上層における鉄排出蛋白の役割を検討した。これらの疾患では、健常表皮上層での鉄量と比較して鉄量が多いことが報告されている。私はこれらの皮膚疾患での鉄排出蛋白発現低下を疑い、免疫組織学的に検討を行った。その結果、これらの疾患病変部表皮ではフェロポーチン、HO-1 (Hemoxygenase-1) 蛋白の発現が低下していることが分かった。今回の私の研究により、表皮では鉄関連分子が分化による秩序的な発現制御を受け、表皮上層へ向かうにつれて生じる鉄の減少勾配を能動的に生み出している可能性が明らかになった。