

氏 名（本籍） ぬま 沼 た 田 いく 郁 こ 子

学位の種類 博 士（医 学）

学位記番号 医 博 第 2 6 8 6 号

学位授与年月日 平 成 21 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科専攻 東北大学大学院医学系研究科
（博士課程）医科学専攻

学位論文題目 Functional expression of heme oxygenase-1
in human differentiated epidermis and its
regulation by cytokines
（ヘムオキシゲナーゼ 1 の表皮細胞分化に伴う
発現とサイトカインによる調節）

（主 査）

論文審査委員 教授 相 場 節 也 教授 柴 原 茂 樹

教授 八重樫 伸 生 教授 糸 山 泰 人

論 文 內 容 要 旨

Although it is well known that heme oxygenase-1 (HO-1) is induced in keratinocytes after UV radiation, HO-1 expression in the course of normal epidermal differentiation has not been reported yet. In this study, we first demonstrated by real-time PCR, Western blotting and ELISA that HO-1 mRNA and protein expression by cultured normal human keratinocytes was up-regulated in the course of epidermal differentiation induced by high Ca medium, whereas HO-2 was constant. Immunohistochemical staining and in situ hybridization showed the graduated expression of HO-1 in the upper epidermis with the most prominent expression in the granular layer, which was accompanied by suprabasal HO-1 mRNA expression. Consistently, the immunohistochemistry demonstrated the accumulation of bilirubin (BR) in stratum corneum (SC). Next, we examined the regulation of HO-1 expression by inflammatory cytokines. IL-4 and IL-22 significantly reduced HO-1 mRNA and protein expression, while IL-1 β , IL-17A and TNF- α increased it. Finally, immunohistochemical studies on psoriatic lesion skin revealed that HO-1 expression was down-regulated in parakeratotic epidermis, while it was augmented in orthokeratotic epidermis and that parakeratotic SC lacked BR deposits. These studies demonstrated that HO-1 was functionally expressed by keratinocytes in parallel with epidermal differentiation and that its expression was affected by several cytokines.

審査結果の要旨

表皮細胞において、ヘムオキシゲナーゼ1 (HO-1) は、紫外線照射によりその発現が誘導されることがよく知られているが、表皮細胞分化の過程における発現については未だ他に報告をみない。本研究では、表皮細胞で高カルシウム培地による分化誘導の過程で、HO-1 mRNA とタンパクの発現が上昇することを、定量的 PCR とウエスタンブロッティング、ELISA を用いて明らかにした。この際、HO-2 の発現は変化がみられなかった。免疫組織染色では正常表皮において、HO-1 は顆粒層で最も強く発現しており、*in situ* hybridization では、HO-1 mRNA は有棘層より上層にのみあり、基底層では発現がなかった。また、HO-1 の最終代謝産物である、ビリルビン (BR) は、角層にのみ集積を認めた。

次に、表皮細胞での炎症性サイトカインによる HO-1 発現に対する影響を調べたところ、IL-4 と IL-22 が有意に HO-1 の発現を抑制し、逆に IL-1 β 、IL-17A、TNF- α は有意に増加させることが明らかになった。

最後に尋常性乾癬の免疫組織染色を行い、錯角化を呈する表皮では HO-1 の発現が低下し、それに伴い角層の BR 集積もなくなっているが、正常に角化している部分では HO-1 は顆粒層に集積していた。

まとめると、本研究では、HO-1 は表皮細胞の分化に並行して機能的に発現しており、その発現はサイトカインによる調節を受けていることが明らかとなった。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。

