

学位論文抄録

尋常性乾癬の表皮角化細胞増殖におけるmicro RNAの発現
および情報伝達経路の解析

(The role of the microRNA and the signal pathway in keratinocyte proliferation
of psoriasis vulgaris)

市 原 麻 子

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻皮膚機能病態学

指導教員

尹 浩 信 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻皮膚病態治療再建学

学位論文抄録

[目的] 尋常性乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患である。ケラチノサイトの異常な増殖と分化の異常が特徴であるが、その機序はまだ完全には解明されていない。我々は、microRNA (miRNA) に着目してケラチノサイトの増殖のメカニズムを解明し、治療や疾患マーカーへの応用を目指すことを目的とした。

[方法] 尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎、正常人の皮膚組織ならびに血清から miRNA を抽出した。病因となっている miRNA を同定するために、miRNA PCR アレイを行った。その結果を定量リアルタイム PCR、in situ hybridization、免疫組織染色、siRNA や inhibitor の培養ケラチノサイトへのトランスフェクション、ウエスタンブロッティングで確認、評価した。

[結果] 皮膚組織から抽出した miRNA の PCR アレイの結果、miR-424 が尋常性乾癬のみで著明に低下していた。miRNA のターゲット遺伝子の予測データベースにより、miR-424 のターゲット遺伝子であると予測された MEK1 と cyclin E1 の蛋白発現は、尋常性乾癬の皮膚組織で増加していたが、mRNA 発現は変わらなかった。培養ケラチノサイトへ miR-424 inhibitor をトランスフェクションすると、MEK1 や cyclin E1 の蛋白発現は増加し、また細胞数も増加した。一方、MEK1 や cyclin E1 の siRNA を培養ケラチノサイトへトランスフェクションすると細胞数は著明に減少した。さらに尋常性乾癬において初めて血清中の miRNA 濃度を測定した。その結果、血清中の miR-424 濃度は測定可能であり、正常人と比較し尋常性乾癬の血清では miR-424 濃度が低下している傾向にあったが、これは有意ではなかった。

[考察] 我々は乾癬組織において、いくつかの過剰に発現しているまたは抑制されている miRNA を同定した。それらの miRNA の中で、miR-424 の発現は乾癬においてのみ有意に低下していた。この研究で、我々は乾癬組織のケラチノサイト増殖において新しい miRNA-mRNA 相互作用を明らかにした。つまり Ras や Raf により MEK1 は活性化され、ERK を活性化する。また ERK は cyclin E を活性化すると報告されている。miR-424 とそのターゲットである MEK1 と cyclin E1 が MAPK (Mitogen-activated protein kinase) signaling を介してケラチノサイトの細胞増殖を効率的に調整している可能性があると考えた。また、我々は乾癬において血清中の miRNA 濃度を調べ、miR-424 が我々の方法で検出、測定可能であることを初めて報告した。

[結論] 尋常性乾癬では miR-424 が低下しており、miR-424 のターゲット遺伝子であると予測される MEK1 や cyclin E1 が増加していた。尋常性乾癬での miRNA によるケラチノサイトの異常増殖のメカニズムを解明することは、今後新しい治療や疾患マーカーにつながるかもしれない。