

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10226

研究課題名(和文) 表皮内鉄代謝と炎症性皮膚疾患

研究課題名(英文) Iron metabolism in the epidermis and inflammatory skin diseases

研究代表者

浅野 雅之 (Asano, Masayuki)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：40755302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、鉄代謝に関与する遺伝子であるFerroportinの表皮細胞での役割を明らかにすることを目指して研究を進めてきた。そのため表皮特異的にFerroportinを欠損したマウスを作成し、種々の炎症性皮膚疾患モデルを適用することで、炎症性皮膚疾患に対する鉄代謝がどのように関わっているかを調べた。炎症性皮膚疾患モデルのなかで紫外線照射による皮膚炎モデルでは野生型と比較して表皮特異的Ferroportin欠損マウスで炎症が増強することが分かった。つまり皮膚に鉄が残存しているフェントン反応により活性酸素の産生により細胞障害が起こることが判明した。今後もさらに詳細に表皮細胞での役割を検討していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

表皮の基底層優位に鉄局在が存在することが50年以上前から知られているが、詳しい鉄代謝制御に関する分子メカニズムについては解明されていなかった。我々は表皮細胞、特に表皮上層では細胞内鉄濃度の調節に中心的な機能を持つFerroportin遺伝子が強く発現しており、Ferroportin遺伝子を表皮特異的に欠損したマウスでは表皮上層で鉄濃度が高くなることを見出した。細胞内の鉄が過剰になると活性酸素産生が助長され、炎症反応が増悪することが予想される。本研究で実際に紫外線照射による皮膚炎が増強されることを見出した。今後の検討により、鉄代謝の制御を利用した治療薬の開発および臨床応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have been researching to clarify the role of Ferroportin, a gene involved in iron metabolism, in epidermal cells. Therefore, we created mice lacking Ferroportin, specifically in the epidermis, and applied various inflammatory skin disease models to investigate how iron metabolism is involved in inflammatory skin diseases. In the inflammatory skin disease model, the dermatitis model induced by ultraviolet irradiation was found to have enhanced inflammation in the epidermis-specific Ferroportin-deficient mouse as compared with the wild-type model. As a result, it was revealed that the Fenton reaction in which iron remains on the skin causes cell damage due to the production of active oxygen. We will continue to study the role of epidermal cells in more detail.

研究分野：鉄代謝

キーワード：鉄代謝 紫外線 表皮細胞

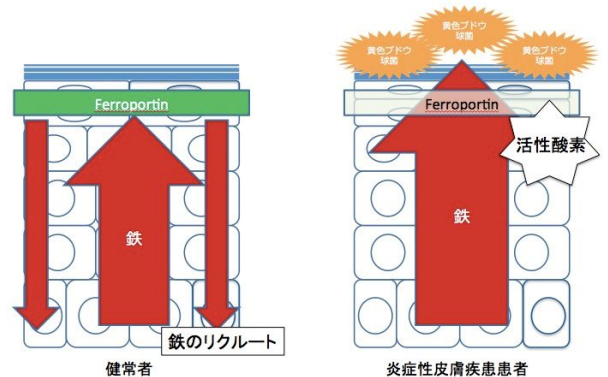
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

皮膚は化学物質、紫外線や細菌などの様々な外的要因から身を守るため、生体における最前線のバリア臓器として存在している。これらの外的要因の刺激により表皮細胞は種々の酸化ストレスに晒されることになるが、表皮細胞の分化に伴い抗酸化作用を促す hemoxygenase 1(HO-1)の恒常的発現を我々は報告してきた(Numata I, et al. J Invest Dermatol, 2009; Okada S, et al. J Biol Chem 2010)。HO-1はヘム鉄を二価鉄、一酸化炭素や抗酸化作用を有するビリベルジンに代謝することが知られている。しかし、二価鉄が過剰になると過酸化水素と反応するフェントン反応によりヒドロキシラジカルが生成され細胞障害をきたすことになるため、表皮細胞における鉄代謝制御機構が必要となる。そこで我々は腸上皮細胞やマクロファージにおいて細胞内の鉄を排出する機能を有する Ferroportin 遺伝子に注目したところ、マウス表皮において基底層から分化するにつれて Ferroportin 遺伝子の発現が強まることが分かった。また、この遺伝子を表皮特異的に欠損したマウスの表皮を解析することで鉄量が表皮に蓄積していくことが判明した。すなわち、表皮が分化するにつれて Ferroportin 遺伝子が発現することにより細胞内の鉄を細胞外に排出する機序が存在することになる。さらに驚くべきことに、この遺伝子改変マウスでは貧血を誘発することが判明し、表皮における鉄代謝機能が全身に影響することを明らかにした(現在投稿中)。

我々は表皮での鉄代謝における生理的機能の解析を進めてきたが、炎症性皮膚疾患にどのような影響を及ぼすかについては未解明のことが少なくない。過去の報告で、炎症性皮膚疾患の代表的な疾患であるアトピー性皮膚炎と尋常性乾癬の表皮において鉄が過剰になっていることが報告されている(Forslind B, et al. Acta Derm Venereol. 1999)。アトピー性皮膚患者では皮膚に多くの細菌、中でも黄色ブドウ球菌の生着が多いことが報告されているが、皮膚局所での鉄量増加は微生物増殖を促進する(Miles AA, et al. 1979; Goodyear HM, et al. Clin Exp Dermatol. 1993)ことから、アトピー性皮膚炎患者で生じている表皮鉄過剰状態が黄色ブドウ球菌の生着に増加に関与している可能性がある。つまり、双方の疾患において表皮における鉄代謝が病態機序に寄与していると考えられる。そのため、本研究では、アトピー性皮膚炎と尋常性乾癬のマウスモデルを我々の保有する表皮特異的 Ferroportin 遺伝子欠損マウスに応用

することで、表皮における鉄過剰状態がどのように影響をするかを解析し、さらに鉄代謝を制御することによる臨床応用に展開するための基盤研究を行う。



することにより、表皮における鉄過剰状態がどのように影響をするかを解析し、さらに鉄代謝を制御することによる臨床応用に展開するための基盤研究を行う。

## 2. 研究の目的

表皮の基底層優位に鉄局在が存在することが50年以上前から知られているが、詳しい鉄代謝制御に関する分子メカニズムについては解明されていなかった。我々は表皮細胞、特に表皮上層では細胞内鉄濃度の調節に中心的な機能を持つ Ferroportin 遺伝子が強く発現しており、Ferroportin 遺伝子を表皮特異的に欠損したマウスでは表皮上層で鉄濃度が高くなることを見出した。細胞内の鉄が過剰になると活性酸素産生が助長され、炎症反応が増悪することが予想される。本研究では、表皮における鉄代謝がアトピー性皮膚炎や尋常性乾癬を始めとした炎症性皮膚疾患モデルマウスにどのような影響を与えるかを解析する。炎症性皮膚疾患における新たな制御機構が明らかとなり、鉄代謝の制御を利用した治療薬の開発および臨床応用が期待される。

### 3．研究の方法

表皮特異的 Ferroportin 遺伝子欠損マウスを作成し、および対照マウスに対して、マウスにおけるアトピー性皮膚炎、尋常性乾癬モデルを組み合わせることで表皮における鉄代謝の役割を明らかにする。さらに病理学的変化、炎症性サイトカイン遺伝子の発現差を定量 RT-PCR やウエスタンブロッティング、ELISA 法を用いて観察する。

### 4．研究成果

我々は、鉄代謝に関与する遺伝子である Ferroportin の表皮細胞での役割を明らかにすることを目指して研究を進めてきた。そのため表皮特異的に Ferroportin を欠損したマウスを作成し、種々の炎症性皮膚疾患モデルを適用することで、炎症性皮膚疾患に対する鉄代謝がどのように関わっているかを調べた。炎症性皮膚疾患モデルのなかで紫外線照射による皮膚炎モデルでは野生型と比較して表皮特異的 Ferroportin 欠損マウスで炎症が増強することが分かった。つまり皮膚に鉄が残存しているフェントン反応により活性酸素の産生により細胞障害が起こることが判明した。今後もさらに詳細に表皮細胞での役割を検討していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Asano M, Yamasaki K, Yamauchi T, Terui T, Aiba S.	4. 巻 87
2. 論文標題 Epidermal iron metabolism for iron salvage.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 101-109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/srt.12377.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 八丁目直和
2. 発表標題 The loss of epidermal heme oxygenase 1 exaggerates irritant but not allergic contact dermatitis induced by 2,4-dinitrofluorobenzen.
3. 学会等名 Society for Investigative Dermatology 77th Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八丁目直和
2. 発表標題 Heme oxygenase-1 has a protective role in murine imiquimod-induced psoriasiform dermatitis.
3. 学会等名 International Investigative Dermatology (IID) 2018 Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	相場 節也 (Aiba Setsuya) (80159269)	東北大学・医学系研究科・教授  (11301)	