

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2009

課題番号：18591250

研究課題名（和文）

ロリクリン角皮症の病態解明（RNA 干渉法を用いて）

研究課題名（英文）

Elucidation of Pathophysiology of Loricrin Keratoderma with RNAi techniques

研究代表者

米田 耕造（YONEDA KOZO）

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60260626

研究分野：皮膚科学

科研費の分科・細目：皮膚科学

キーワード：表皮、角化異常症、ロリクリン

1. 研究計画の概要

ロリクリンは表皮角層細胞のコーニファイドセルエンベロープ（cornified cell envelope:CE）の主成分であり、表皮細胞のバリア機構の維持に重要な役割を果たしている。近年のロリクリン研究の進展は目覚ましくそのひとつは、ロリクリン遺伝子の構造が解明され、ロリクリン蛋白が CE を形成する過程が分子レベルで理解できるようになったことである。またロリクリン遺伝子の変異による疾患も明らかにされ現在ではロリクリン角皮症と総称されている。ロリクリン角皮症ではロリクリン遺伝子の翻訳領域にグアニンまたはシトシンが挿入され、これらの領域より下流のアミノ酸はコドンの読み枠がずれて、正常とは異なったアミノ酸が付加されている。しかしながらロリクリン角皮症の疾患概念が確立したものの、解決すべき課題は多々残されている。例えばロリクリン角皮症の患者では、手足の指趾の絞扼輪がしばしば見られるが何故生じるかに関しては全く分かっていない。また、ロリクリン角皮症の病変皮膚では、光学顕微鏡で観察すると、顕著な錯角化が見られ、免疫電子顕微鏡で観察すると、核小体に異常ロリクリンの凝集塊が見られるがこれらの点についても現時点では（原因）全く不明である。これらの未解決の難問に対して回答を与えることを目的とした。

2. 研究の進捗状況

正常ロリクリン、変異ロリクリンを表皮角化細胞由来の株細胞に導入した。アポトーシス誘導をTunnel染色とフローサイトメーターで、調べたところ、変異ロリクリンを発現している細胞では、アポトーシス誘導が見られな

いことが判明した。そして、野生型ロリクリンを発現している細胞株では、caspase-activated DNase (CAD) が核に移行していることも判明した。この事実はロリクリン角皮症の病態と密接に関係していると考えられる。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

トランスフェクションに使用する DNA のコンストラクションも順調に進展し、達成度はおおむね順調である。

4. 今後の研究の推進方策

siRNA をコードするアデノウイルスベクターを現在構築中である。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計2件）

- ① Yoneda K, Demitsu T, Matsuoka Y, Moriue T, Nakai K, Kushida Y, Haba R and Kubota Y: Subcellular activation site of caspase 3 in apoptotic keratinocytes observed in lichenoid tissue reaction. Br J Dermatol 158: 1166-1168, 2008 査読有
- ② Yoneda K, Demitsu T, Matsuda Y and Kubota Y: Possible molecular mechanisms for sebaceous hyperplasia overlying dermatofibroma. Br J Dermatol 158: 840-842, 2008 査読有