

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：
2. 研究開発課題名：脂質による体表面バリア形成の分子機構の解明
3. 研究開発代表者：木原章雄
4. 研究開発の成果

アシルセラミドは皮膚バリア形成に必須な脂質分子である。本研究では、皮膚疾患魚鱗癬の原因遺伝子 *PNPLA1* の遺伝子産物がアシルセラミド産生のアシルセラミド産生の最終ステップ（オメガ水酸化超長鎖セラミドにリノール酸を付加する反応）の触媒を行うことを細胞系、*Pnpla1* ノックアウトマウスを用いた解析から明らかにした。また、先天性魚鱗癬患者で見られる *PNPLA1* 変異体 (A34T, A59V, E131X) を作成し、アシルセラミド産生能を調べたところ、いずれの変異体においても活性は著しく低下していたことから、酵素活性と病態の相関が明らかとなった。また、魚鱗癬症候群であるドルフマン・シャナリン症候群原因遺伝子 *ABHD5* を *PNPLA1* と共に発現させると *PNPLA1* 単独発現よりも 1.7 倍アシルセラミド産生量が増加した。一方、*ABHD5* 単独発現ではアシルセラミド産生に影響はなかった。これらのことから、*ABHD5* が *PNPLA1* によるアシルセラミド産生を正に制御していることが明らかとなった。

アシルセラミド産生に働くセラミド合成酵素 *CERS3* の制御機構に関しては不明であったが、*CERS3* が 340 番目のセリン残基でリン酸化され、活性が正に制御されていることを見出した。

ALDH3A2 は神経皮膚疾患シェーグレン・ラルソン症候群 (SLS) の原因遺伝子であり、皮膚では魚鱗癬症状を示す。本研究では *Aldh3a2* ノックアウトマウスの解析を行なった。*Aldh3a2* は脂肪族アルデヒドデヒドロゲナーゼをコードする。表皮からケラチノサイトを単離し、脂肪族アルデヒドデヒドロゲナーゼ活性を測定した結果、野生型に比べて大きく活性が低下していた。電子顕微鏡観察の結果、表皮基底層では細胞間隙の拡大という異常が観察された。単離したケラチノサイトでは増殖が亢進しており、それが細胞間隙の拡大を引き起こしていると考えられる。SLS 患者由来のケラチノサイトでも増殖亢進が観察されていることから、*Aldh3a2* ノックアウトマウスは SLS 病態の初期過程のモデルとして有用であることが明らかとなった。

表皮でのみ遺伝子 X の発現をレスキューさせた遺伝子 X ノックアウトマウス（以下遺伝子 X レスキューマウス）ではドライアイが観察され、生後 5 ヶ月目以降からは角膜混濁へ進行した。涙液は三層構造をしており、最外層は油層により覆われることで水分蒸散が抑えられている。マイバム（マイボーム腺より分泌される脂質の総称；涙液の油層を形成）の脂質組成を質量分析により測定したところ、脂質 Y の脂肪酸鎖長の減少が観察された。