



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	皮膚神経疾患シェーグレン・ラルソン症候群原因遺伝子Aldh3a2のノックアウトマウスを用いた皮膚病態解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	永沼, 達郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第12283号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62157
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tatsuro_Naganuma_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学）氏 名 永 沼 達 郎

審査担当者	主 査	教 授	菅 原 満
	副 査	教 授	木 原 章 雄
	副 査	准教授	佐 々 貴 之
	副 査	准教授	小 林 正 紀

学 位 論 文 題 名

皮膚神経疾患シェーグレン・ラルソン症候群原因遺伝子 *Aldh3a2* のノックアウトマウスを用いた皮膚病態解析

博士学位論文審査等の結果について（報告）

アルデヒドは一般的に反応性が高く、細胞にとって毒性の高い分子である。そのためアルデヒド分子は速やかに除去される必要がある。アルデヒドデヒドロゲナーゼ（ALDH）は、アルデヒドを酸化することで除去する酵素である。ALDHはヒトに19種存在するが、その中でもALDH3ファミリーは脂肪族アルデヒドに特異性を示す。

シェーグレン・ラルソン症候群（SLS）は *ALDH3A2* 遺伝子変異によって生じる神経皮膚疾患であり、皮膚症状として魚鱗癬を生じる。*ALDH3A2* は長鎖アルデヒドに高い活性を示す。このようなアルデヒドは様々な脂質の代謝過程で生じることが知られている。例えば、スフィンゴ脂質の構成成分である長鎖塩基の分解過程で生じる。SLSの発症の原因としては、代謝されずに蓄積したアルデヒドが、神経系あるいは皮膚で重要な役割を果たすタンパク質と反応することでその機能を阻害していることが推測されている。しかし、それらのタンパク質の同定には至っていない。また、SLS発症に結びつく主要なアルデヒド及びそのアルデヒドを生み出す代謝経路が何であるかも明らかでない。本学位論文で、著者は *Aldh3a2* ノックアウト（KO）マウスを用いて、SLS症状の中でも皮膚症状に焦点をあて、発症の分子機構の解明と *Aldh3a2* KOマウスのSLS病態モデルマウスとしての有用性の検討を試みた。

KOマウスでのALDH活性を測定した結果、表皮では野生型と比べて活性がほとんど低下していなかった。この原因として、著者は他の *Aldh3* ファミリーである *Aldh3b2* の発現量が *Aldh3a2* よりも大きいためであることを明らかにした。一方、初代培養ケラチノサイトでは、未分化状態の *Aldh3a2* KOマウス由来細胞でALDH活性が野生型と比べて大きく低下していた。

HE染色による組織染色を行ったところ、KOマウスの表皮では全体としては大きな異常が見られなかった。これは、*Aldh3b2* による機能相補により、表皮全体のALDH活性が低下しなかったことと一致していた。一方、未分化ケラチノサイトでは、ALDH活性に野生型と大きな差が観察されたので、未分化ケラチノサイトが存在する基底層では何らかの異常が生じている可能性が考えられた。実際、電子顕微鏡観察を行ったところ、基底層で細胞間隙の拡張が観察された。この結果と一致して、角質層に障害を与えた際の表皮から水分蒸散量が、KOマウスで増加しており、回復も遅延していた。さらに、KOマウス由来ケラチノサイトでは、長鎖塩基の代謝に異常が生じており、本来のエステル型グリセロリン脂質へ

の代謝が、エーテル型グリセロリン脂質へと変化していた。

電子顕微鏡で観察された細胞間隙の拡張は細胞増殖が亢進した際にしばしば見られることから、著者は未分化ケラチノサイトの増殖能を調べた。その結果、*Aldh3a2* KO マウス由来ケラチノサイトでは実際に増殖の亢進が観察された。さらに、本研究では増殖亢進の分子メカニズムを探るために、酸化ストレスに着目した。ケラチノサイトやガン細胞では酸化ストレスの亢進が増殖を亢進させることが知られていること、アルデヒド自身が酸化ストレスとして認識される可能性があったからである。その結果、様々な酸化ストレス応答因子の発現が実際に上昇していることを見出した。これらの結果から、著者は酸化ストレス時に活性化される転写因子 *Nrf2* による細胞増殖亢進モデルを提唱した。

以上のように、本研究では *Aldh3a2* KO マウスにおいて、ケラチノサイトでの ALDH 活性の低下、長鎖塩基代謝異常、増殖亢進、酸化ストレス亢進、表皮基底層における細胞間隙の拡張、皮膚バリア機能の回復遅延などの表現型を見出した。魚鱗癬ではケラチノサイトの増殖亢進が観察されていることから、*Aldh3a2* KO マウスは表皮下層での SLS 病態をある程度再現できていると思われる。また、本研究ではこれまで全く不明であった SLS の分子メカニズムについて、酸化ストレスによる細胞増殖亢進という新たな知見を見出すことにも成功している。このことは、これまで治療法のなかった SLS の将来における治療法の探索のための基盤となり得るものである。以上のことから、著者が北海道大学博士（臨床薬学）の学位を受領するに十分な資質を有するものであることを認める。