



Title	皮膚透過性バリア形成におけるセラミド分解経路の関与とその異常による病態の解明 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	野尻, 光希
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14840号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85627
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Koki_Nojiri_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（薬科学）氏 名 野 尻 光 希

審査担当者	主 査	教 授	木 原	章 雄
	副 査	特任教授	鈴 木	利 治
	副 査	准教授	佐 々	貴 之
	副 査	准教授	多 留	偉 功

学 位 論 文 題 名

皮膚透過性バリア形成におけるセラミド分解経路の関与とその異常による病態の解明
博士学位論文審査等の結果について（報告）

皮膚には透過性のバリアが存在し、外部からの病原体やアレルゲンの侵入を阻止し、体内の水分の損失を防ぐという重要な役割を持つ。皮膚バリアの異常は感染症、アトピー性皮膚炎、乾皮症、魚鱗癬などの皮膚疾患の原因あるいは発症リスクの増大を引き起こす。これらのうち、魚鱗癬は皮膚の肥厚、過角化を伴う皮膚疾患であり、皮膚バリアに重要なセラミド（アシルセラミド、結合型セラミド）の形成不全を引き起こすような遺伝子変異は重篤なタイプの先天性魚鱗癬を引き起こす。

シェーグレン・ラルソン症候群は魚鱗癬症候群であり、脂肪族アルデヒドデヒドロゲナーゼをコードする *ALDH3A2* の変異によって引き起こされる。シェーグレン・ラルソン症候群は遺伝子疾患の中では発症の頻度が比較的高く、これまでにシェーグレン・ラルソン症候群患者中で 100 を超える異なる変異が見つかっているが、その発症の分子機構はほとんどわかっていない。シェーグレン・ラルソン症候群では反応性の高い脂肪族アルデヒドデヒドが蓄積し、皮膚において重要な役割を担う酵素を攻撃して機能を低下させることが発症の原因であると推測されているが、そのターゲットとなっている酵素は不明である。その原因の 1 つにシェーグレン・ラルソン症候群にはこれまでよいモデルマウスが存在しないことがあげられる。

これまでに *Aldh3a2* ノックアウト（KO）マウスは作成されていたが、このマウスはシェーグレン・ラルソン症候群様の表現型を示さなかった。この原因は *Aldh3a2* と高い相同性を示す *Aldh3b2*（ヒトの *ALDH3B2* は偽遺伝子）による機能の重複性であることが明らかとなってきた。そこで、著者は *Aldh3a2 Aldh3b2* 二重ノックアウトマウス（DKO）を作成し、実際にこれらのマウスが真のシェーグレン・ラルソン症候群モデルマウスとして有用であることを示した。DKO マウスはシェーグレン・ラルソン症候群で見られるような皮膚における魚鱗癬様の表現型を示した。著者は DKO マウス中で皮膚バリア形成において必須の役割を示す脂質、アシルセラミドが減少していることを見出した。一方、結合型セラミド量は変化していなかった。著者はさらにアシルセラミドに関連する脂質の詳細な解析を通じて、アシルセラミド産生の最終ステップであるトランスアシレーション反応が DKO マウス中で損なわれていることを示唆した。脂肪族アルデヒドの 1 つの産生経路としてセラミドの分解経路が挙げられる。著者は DKO マウスから調製したケラチノサイトでセラミド代謝が損なわれていることを見出した。セラミド代謝物である長鎖塩基は通常であれば脂肪酸、さらにエステル型グリセロ脂質へ代謝さ

れるが、DKO マウス中では脂肪族アルコールを経てエーテル型グリセロ脂質へ代謝されていた。

セラミド分解経路の最も上流ではセラミドがセラミダーゼによって長鎖塩基と脂肪酸へ代謝される。これまで、ケラチノサイトにおいて主に働くセラミダーゼは不明であったが、著者は酸性セラミダーゼ *ASAHI* であることを CRISPR/Cas9 を用いた *ASAHI* KO 細胞の作成とその解析から明らかにした。*ASAHI* KO 細胞中ではセラミド量がコントロール細胞に比べて大幅に上昇していた。この知見は *ASAHI* の阻害によってシェーグレン・ラルソン症候群の原因となる脂肪族アルデヒドの量を減らせば、この疾患の治療につながることを示唆している。

このように、本研究において著者は有用なシェーグレン・ラルソン症候群モデルマウスを確立し、その皮膚症状の原因がアシルセラミドの減少に起因することを見出した。また、アシルセラミドの産生を低下させる分子機構について、アシルセラミド産生の最終ステップ（トランスアシレーション反応）の異常であることを示唆した。さらに、酸性セラミダーゼである *ASAHI* の阻害剤がシェーグレン・ラルソン症候群の治療薬となりうるという、今後の治療に関する手がかりを得た。以上のことから、著者が北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。