

上皮型脂肪酸結合タンパク遺伝子欠損マウスにおける 表皮水バリアー機能の変化

大和田 祐二

東北大学大学院 医学系研究科細胞生物学講座 細胞組織学分野

表皮角層の細胞間脂質(脂肪酸・セラミド・コレステロール)は、表皮の保湿(water barrier function: WBF)に深く関与することが知られている。これらの細胞間脂質は、表皮ケラチノで合成される層板小体(lamellar body)の形で細胞間隙に分泌され、主に表皮顆粒層の表面に分布する脂質層を形成する。脂肪酸結合蛋白(fatty acid binding protein: FABP)は、これまでにげっ歯類で 11 種類のアイソフォームが同定されている。FABP は、脂肪酸、胆汁酸、レチノイドなどに結合能を示す細胞内低分子タンパク(14-15kDa)であり、細胞機能としては、脂肪酸の細胞内担体として脂肪酸の細胞内取り込み、細胞内貯蔵、核の脂肪酸受容体への情報伝達制御、さらにはセラミドやコレステロールなどの代謝制御に関与することが示唆されている。このうち上皮型脂肪酸結合タンパク(epidermal-type FABP: E-FABP)は、表皮のみならず脳、肺、消化管、眼球、胸腺などに広く発現することがこれまでの我々の発現解析結果から明らかとなっている。今回の解析では、E-FABP の表皮における生理機能を明らかにするために、我々が樹立した E-FABP 遺伝子欠損マウス(E-FABP マウス)の皮膚における表現型を種々の観点から検討を加えた。WBF の測定からは、野生型に比べて著明な transepidermal waterloss (TEWL) の低下が観察された。また表皮アセトン処理後の TEWL の回復が野生型に比して遅延していた。皮膚の超微形態像、構成脂肪酸の測定結果、アラキドン酸に対する炎症反応には野生型と比して大きな差異を認めなかった。本研究結果から、E-FABP 分子の表皮 WBF への関与が示唆された。

【結果および考察】

表皮の保湿や WBF については、角質細胞間の脂肪酸、コレステロール、セラミドなどの脂質が重要な役割を担っていることは既に知られているものの、これらの代謝・輸送に関わる分子の生体レベルでの研究は、いまだ数少ない。E-FABP はこれまでに、表皮 WBF 形成への関与のみならず、乾癬をはじめとする炎症性疾患への関与も示唆されている。E-FABP の細胞生物学的特性(種々の脂肪酸に対する結合能、脂肪酸の細胞内取り込み、脂肪酸を介した情報伝達制御など)を考えると、我々が世界に先駆けて樹立した E-FABP ノックアウトマウスは、WBF 形成機構の生体レベルでの解明のみならず、炎症や細胞の分裂・分化などの解明に大きな貢献をするものと思われる。ノックアウトマウスではしばしば欠損蛋白の機能を、他の構造類似蛋白がその機能を補完することが知られている。事実、既報の脂肪細胞型 FABP (A-FABP) ノックアウトマウスでは脂肪細胞において E-FABP の顕著な発現増強が観察されている。E-FABP ノックアウトマウスにおいても、皮膚、肝臓、腎臓などにおいて H-FABP の発現が著明に増強していることが確認された(一部未発表データ)。E-FABP と H-FABP は、FABP 分子ファミリーの中でも、蛋白構造や

脂肪酸との結合能において高い類似性を有することが知られている。E-FABP ノックアウトマウスは、発達期を通じて明らかな形態学的異常を示さなかったが、この原因として H-FABP が F-FABP の機能を代償した可能性が示唆された。E-FABP の生体機能を解明するため、現在 E-H-FABP ダブルノックアウトマウスの表現型解析を施行中である。E-FABP ノックアウトマウスで観察された WBF の変化は、1) 野生型に比べて basal TEWL が低値を示す。2) アセトン処理による表皮水分バリアーの破壊後に処理前値に回復する時間が延長する、の 2 点である。これらの原因については、E-FABP ノックアウトマウス皮膚の脂肪酸含有率の測定結果や電子顕微鏡による超微形態観察からはその原因を明らかにすることが出来なかった。詳細な脂質成分解析(リン脂質、セラミド、コレステロールなど)あるいは初代培養ケラチノサイトを用いた脂肪酸の取り込み解析などを現在施行中である。