

研究課題（テーマ）		アトピー性皮膚炎における表皮バリア機能異常を反映するバイオマーカーの発掘と早期診断法の確立	
研究者	所属学科等	職	氏 名
代表者	工学部医薬品工学科	教授	長井 良憲
分担者	富山県薬事総合研究開発センター	主任研究員	渡邊 康春
研究結果の概要			
【研究目的】 表皮は皮膚の最外層にあり、外部からの異物や微生物の侵入及び体からの水分の蒸散を防ぐバリアとして生体防御に重要な組織である。さらに表皮の最表面は角層という約 0.02 mm の薄い膜であり、角化細胞の層（角層細胞）とその間を満たしているセラミド等の脂質から構成され、バリア機能に重要な役割を果たしている。角層の異常は様々な難治性皮膚疾患の原因となる。例えばアトピー性皮膚炎は角層バリア機能の障害であり、アレルゲンが侵入することで免疫細胞の異常活性化が引き起こされる。我々は、富山県薬事総合研究開発センターの質量分析器（Orbitrap Fusion Lumos Tribrid）を用いて、組織や細胞中のタンパク質の量的変動を網羅的に且つ高感度に検出する手法を確立した。さらに、動物やヒトの角層細胞を非侵襲的に且つ簡便に採取する方法も確立し、疾患の早期発見法を開発中である。本研究では、遺伝的背景等が異なる複数系統のマウスを用いて、ヒトのアトピー性皮膚炎に類似した動物モデルを確立し、発症早期の角層細胞で発現が増減するタンパク質の同定を目指した。 【研究結果】 マウスの両耳にビタミン D 誘導体 MC950 を 14 日間連続塗布することで、ヒトアトピー性皮膚炎に類似した病態モデルマウスを作製した。その際に、本モデルに通常使用される BALB/c マウスと C57BL/6 マウス、および我々が見出した Th17 型炎症増強マウス（マウス A）を用いた。これら 3 系統マウスにアトピー性皮膚炎を誘導した結果、溶媒塗布群と比較し、皮膚の症状（紅斑や鱗屑）は BALB/c=C57BL/6>マウス A の順に強かった。これらの皮膚よりテープストリッピングにより角層タンパク質を抽出し、現在、質量分析器により解析中である。また、皮膚病態についてリアルタイム PCR 法及び病理組織学的に解析予定である。 以上から、マウスの遺伝的背景がアトピー性皮膚炎の病態に影響を与えることが示唆された。また、系統間の病態の違いに Th17 の存在量が影響を与えることも示唆された。今後のプロテオーム解析結果から、アトピー性皮膚炎病態や Th17 と関連のあるタンパク質の同定が進むことが期待できる。			
今後の展開			
現在、テープストリッピング法により抽出した角層タンパク質の解析中であり、アトピー性皮膚炎発症早期に変動するタンパク質の同定が期待できる。また、マウス系統間での病態の違いを説明する角層タンパク質の同定も期待できる。さらに本技術を用いて異なる皮膚疾患における病態の違いを角層タンパク質の発現変動を基に解析する予定である。			