

論文内容の要旨

論文提出者	(氏名) 宮園 祥爾
論文題目	The reduced susceptibility of mouse keratinocytes to retinoic acid may be involved in the keratinization of oral and esophageal mucosal epithelium
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>マウスでは、口腔および食道の上皮は角化するが、ヒトやブタでは歯肉や硬口蓋を除いて角化しない。レチノールが角化の抑制に関係することはよく知られている。ケラチノサイト (KC) はレチノールを all-trans retinoic acid (atRA) に代謝し、これがレチノイン酸受容体に結合して作用を発揮する。動物種により角化状態に違いが生じる可能性として、血中のレチノール濃度、atRA に対する KC の感受性、KC 自体の角化能などに動物間で差がある可能性が考えられる。本研究の目的は、これらの可能性を検証することにある。また、角化度の違いは分化度のちがいを反映する可能性があるため、分化マーカー (ケラチン、ロリクリン) や細胞間接着蛋白 (タイト結合蛋白 クローディン CLDN) の発現についても三次元培養系を用いて調べた。その結果、ブタの歯槽粘膜上皮 (非角化) 由来の KC は角化上皮を形成した。マウスおよびブタ血清ともに 0.1% の添加でマウス KC の角化を抑制した。ヒトおよびブタの KC は 0.1 nM、マウスの KC は 1 nM の atRA の添加で角化が抑制された。atRA は、マウス KC で角化を抑制し、角化マーカーであるロリクリンの発現が消失し、逆に非角化マーカーであるケラチン 4 が発現した。atRA 無添加では、タイト結合蛋白 CLDN1, 4 はオクルーディン (OC) と共に細胞層表層のタイト結合に局在した。atRA の添加で CLDN1 は消失した。CLDN7 は細胞内に発現局在したが、OC とは共存しなかった。また、atRA は細胞間電気抵抗値を低下させた。以上の結果より、動物種による口腔上皮の角化様式の違いは、血清に由来する atRA の濃度の差ではなく、KC の atRA に対する感受性の違いに起因する可能性があることがわかった。さらに、atRA は、OC と共にタイト結合に局在する CLDN1 の発現を減少させることで細胞間透過性を亢進することがわかった。</p>	