

学位論文抄録

皮膚筋炎における、microRNA-223 の発現低下に誘発される
PKC ϵ 発現の亢進と、Gottron 丘疹との関連についての研究

(The effect of miR-223 on the formation of Gottron's papules
via the induction of PKC ϵ in dermatomyositis)

井上 久仁子

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻皮膚機能病態学

指導教員

尹 浩信 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻皮膚病態治療再建学

学位論文抄録

【目的】

皮膚筋炎 (Dermatomyositis: DM) は特徴的な皮膚病変、骨格筋の筋力低下を主徴とする全身性炎症性自己免疫疾患である。皮膚病変の中でも、Gottron 丘疹は、手指関節背面に見られる紫紅色の角化性丘疹であり、皮膚筋炎に特異的で診断価値が高く、頻度も多いが、その病因は不明である。病理所見として、他の皮膚病変と同様に、基底層の液状変性、血管周囲のリンパ球浸潤、真皮内のムチン沈着が認められる他、角質肥厚、表皮肥厚が見られることが特徴である。我々は、microRNA (miRNA) が皮膚筋炎の Gottron 丘疹の病因に関与している可能性があると考え、DM 患者の Gottron 丘疹部の miRNA の発現パターンを解析し、DM 患者で特異的に変化している miRNA について分析を行った。

【方法】

DM 患者、clinically amyopathic DM (CADM) 患者、正常人の皮膚組織と血清から miRNA を抽出した。病態と関連のある miRNA を同定するために miRNA PCR アレイを行った。その結果を定量的リアルタイム PCR、in situ hybridization、免疫組織染色、培養ケラチノサイトへの siRNA や miRNA inhibitor の導入、ウエスタンブロッティングで確認、評価した。

【結果】

皮膚組織から抽出した miRNA の PCR アレイの結果、microRNA-223 (miR-223) の発現が DM 及び CADM 患者で低下していた。in situ hybridization、定量的リアルタイム PCR でも同様の結果が認められた。miR-223 のターゲット遺伝子であると予測される PKC ϵ の発現は、免疫組織染色で DM と CADM 患者皮膚に増加を認めた。培養ケラチノサイトに miR-223 inhibitor を導入すると、PKC ϵ 蛋白の発現が増強し、細胞数が増加した。培養ケラチノサイトへの PKC ϵ の siRNA 導入では、PKC ϵ 蛋白の低下とケラチノサイト細胞数が減少した。DM、多発筋炎 (polymyositis: PM)、CADM 患者群と正常人の血清 miR-223 濃度を比較すると患者群で miR-223 の低下が認められた。

【結論】

miR-223 の発現低下と、それによる PKC ϵ 発現の増強が、Gottron 丘疹で表皮ケラチノサイトの増殖を促し、角質肥厚、表皮肥厚に関与していると考えられる。