

論文内容要旨

論文題目

表皮肥厚型の脂漏性角化症における色素沈着機構の解析

指導（紹介）教授： 鈴木 民夫
氏 名： 小原沢 瑞葵

【内容要旨】（1，200字以内）

脂漏性角化症は、中高年に多くみられる良性皮膚腫瘍の一つであり、しばしば色素沈着を伴うことから審美上の問題となる。しかし、脂漏性角化症におけるメラニン蓄積に関する現在の理解は、依然として十分ではない。我々は、網羅的遺伝子発現解析および組織学的解析を用いて、脂漏性角化症におけるメラニン蓄積に関わるメカニズムを調べることを目的とした。40～59歳の日本人男性3名の背部から、脂漏性角化症部位とその近傍正常部位の、5組の皮膚サンプルを採取した。脂漏性角化症におけるメラノサイトとケラチノサイトの役割を検討するため、3組の皮膚サンプルに対して、レーザーキャプチャーマイクロダイセクションにより、メラノサイトが局在すると考えられる表皮基底層と、ケラチノサイトが大部分を占めると考えられる表皮の有棘層から角質層までの層の2つに分離した。つづいて網羅的遺伝子発現解析を行い、近傍正常部位と脂漏性角化症部位の皮膚で発現が異なる遺伝子を同定し、遺伝子オンロジー解析によって、これらの発現変動遺伝子の生物学的機能を同定した。同定された生物学的機能のうち、代表的な色素沈着である老人性色素斑や肝斑での関与が知られているメカニズムに着目した結果、脂漏性角化症では表皮基底層の細胞増殖と、その他の表皮層での細胞分化が低下していることがわかった。これらの解析と一致して、抗Ki67抗体、Keratin 10抗体、Keratin 14抗体を用いた免疫組織化学的解析により、表皮の増殖能と初期分化能の低下が示された。対照的に、終末分化のマーカであるFilaggrinとLoricrinの発現や局在は、近傍正常部位と脂漏性角化症部位とで有意な差は認められなかった。一定領域におけるメラノサイト数は、近傍正常部位と比較して脂漏性角化症で有意に多かったが、メラニン産生能に有意な差は認められなかった。これらの結果は、脂漏性角化症におけるメラニン蓄積は、表皮基底層および有棘層周辺でのターンオーバー低下によるメラニン排出の遅延と、メラノサイト数の増加によるメラニン産生量増加によって引き起こされることを示している。今回の知見は、脂漏性角化症の治療研究に新たな知見を与えるものである。

2024年12月26日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：小原 瑞葵

論文題目：表皮肥厚型の脂漏性角化症における色素沈着機構の解析

審査委員：主審査委員 瀨本 洋

副審査委員 今田 恒夫

副審査委員 鹿戸 将史



審査終了日： 2024年 12月 24日

【 論文審査結果要旨 】

脂漏性角化症は、良性皮膚腫瘍の一種であり、中高年に多く見られる。その色素沈着性により、審美上の問題となることが多い。一方で、脂漏性角化症はその形態に基づく病型分類が存在するものの、各病型に焦点を当てた研究は進んでおらず、発症機序に関する研究もほとんど行われていないのが現状である。

本研究では、表皮肥厚型脂漏性角化症に着目し、日本人男性患者から同意を得て皮膚組織を採取した。その病理標本を用い、レーザーキャプチャーマイクロダイセクションによって「表皮基底層」と「有棘層および角質層」の2つの領域に分けてRNAを抽出した。その後、正常部位と発症部位を比較する形でマイクロアレイ解析を行い、網羅的な遺伝子発現解析を実施した。解析の結果、基底層および有棘層・角質層において、それぞれ細胞増殖関連と細胞分化関連の遺伝子群の発現量が有意に低下していることが確認された。これらの結果は、細胞増殖の指標である Ki67 陽性細胞数、および終末分化マーカーである Filaggrin や Loricrin の解析によって検証され、遺伝子発現解析の結果と一致する所見が得られた。また、表皮基底膜細胞増殖マーカーである Keratin 14 および Keratin 10 の発現量を解析したところ、病態部では正常部と比較して低下していることが確認された。さらに、病態部では正常部に比べてメラノサイト数が増加していることも明らかとなった。これらの結果から、表皮肥厚型脂漏性角化症においては、細胞のターンオーバーの低下が色素沈着の発生に関与しており、これがメラニンの排泄遅延およびメラノサイト数の増加を引き起こす一因となる可能性が示唆された。

本研究の成果により、これまで十分に整理されていなかった特定病態における脂漏性角化症の発症機序が初めて明らかにされ、将来的な治療法の確立に向けた指針が得られる可能性が示された。使用した手法および解析は妥当であり、得られた結果には矛盾が認められない。一方で、本研究にはサンプル数の少なさという克服が困難な制約が存在すること、さらに新規性をより明確に強調する必要があることについても言及すべきである。

これらの指摘事項を改善することにより、本研究論文は学位審査に十分値する内容であると判断される。

(1, 200字以内)