

# 論文内容要旨

論文題目

正常皮膚組織および皮膚疾患におけるミッドカイン発現に関する網羅的解析

責任分野： 皮膚科学 分野

氏名：門馬文子

## 【内容要旨】(1,200字以内)

〔はじめに〕ミッドカイン (Midkine, MK) は、1988年 Kadomatsu らによって発見された。MK は胚性腫瘍細胞 HM-1 がレチノイン酸によって筋原細胞への分化誘導を受ける時、一過性に発現する遺伝子として differential hybridization 法によってクローニングされ、胎生中期に発現するサイトカインという意味で MK と名づけられたヘパリン結合性増殖因子である。これまでに6割を超えるヒト癌で MK が発現増強し、強力な胎児性抗原であることが明らかになった。そのため、臨床的見地より、MK を分子標的とする新しい癌治療法の開発が期待されている。しかし、これまで皮膚腫瘍を含む皮膚疾患における MK の発現およびその機能についての報告は極めて少なく、系統的な解析はない。そこで、今回著者は、はじめて皮膚疾患における MK の発現パターンを免疫組織学的に網羅的に解析した。

〔材料と方法〕一次抗体として、主にニワトリ抗ヒト MK ポリクローナル抗体を使用し、これまで当科において切除、あるいは皮膚生検された正常皮膚、皮膚腫瘍、炎症性皮膚疾患についてパラフィン・ブロック標本で免疫染色を行い、MK の発現を解析した。

〔結果〕正常皮膚では、表皮上層～中層のケラチノサイトが淡く、しかし確実に染色された。また、汗腺分泌部内腔側、および毛包の外毛根鞘と内毛根鞘が明らかに染色された。皮膚腫瘍では、調べた全てのケラチノサイト由来の腫瘍で MK の発現がみられたが、分化度の異なる癌や、前癌病変と転移を伴う進行癌の間において、MK 発現量に一定の相関関係はみられなかった。その一方で、同じ腫瘍、あるいは同一切片内においても、角化傾向の強い部位に強い染色性が認められた。メラノサイト系腫瘍/母斑、間葉系腫瘍、およびケラチノサイト由来ではない上皮性腫瘍では、MK の発現は認められなかった。炎症性皮膚疾患のうち、表皮が増殖し角化傾向を示す全ての疾患では、表皮で MK 発現が増強していた。炎症の主な場が真皮あるいは皮下組織にある各種炎症性疾患では、浸潤している好中球のみに強い染色性が認められた。

〔考察〕各種皮膚腫瘍において、非ケラチノサイト系腫瘍では、悪性腫瘍であっても MK の発現は認められず、角化傾向を示すケラチノサイト系腫瘍では悪性、良性を問わず、MK の発現が明らかに認められた。また、炎症性角化性疾患においても、ケラチノサイトに MK の発現がみられた。これらの結果は、MK が皮膚原発腫瘍の腫瘍マーカーにはなりえないことを示す一方で、新知見として、角化と MK 発現との強い関連性が示唆された。今後の分子レベルでの解析により、MK が角化性疾患の分子標的になりえれば、日常の皮膚科臨床で遭遇する尋常性乾癬をはじめとする難治性の炎症性角化性疾患の新たな治療の開発に道を開くものと期待される。

平成 20年 1月 28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：門馬 文子

論文題目：正常皮膚組織および皮膚疾患におけるミッドカイン発現に関する網羅的解析

審査委員：主審査委員

山川 光徳



副審査委員

一瀬白帝



副審査委員

富田善壽



審査終了日：平成20年 1月 22日

### 【論文審査結果要旨】

ミッドカイン (Midkine, MK) は、1988年 Kadomatsu らによって発見された塩基性の低タンパク質で、胎芽・胎児の発生、特に中期胚に強く発現する。成体での発現は限局的であるが、発癌、炎症とその修復の過程で強発現し、細胞の増殖・生存・形態変化・遊走、線溶系、ケモカインの発現、軟骨への分化、血管新生、シナプス形成などを亢進する。食道癌、胃癌、大腸癌、肝細胞癌、膵癌、甲状腺癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、神経芽腫、膠芽腫などの多様なヒト癌での発現亢進も確認されている。さらに、現在、MK を分子標的とする新しい癌治療法の開発が期待されている。しかし、皮膚腫瘍を含む皮膚疾患における MK の発現およびその機能についての報告は極めて少なく、系統的な解析はない。著者は、多種類の皮膚疾患における MK の発現パターンを免疫組織学的に網羅的に解析した。

その結果、本論文では以下の事項が明らかにされた。

1. 正常皮膚では、MK は、表皮上層～中層のケラチノサイト、汗腺分泌部内腔側、および毛包の外毛根鞘と内毛根鞘に発現していた。
2. 皮膚腫瘍では、MK は、検索したケラチノサイト由来の全ての腫瘍に発現していた。特に、角化傾向の強い部位に強発現していた。一方、非ケラチノサイト由来の腫瘍では陰性であった。
3. 炎症性皮膚疾患では、MK は、表皮が増殖し角化傾向を示す全ての疾患で、表皮での発現が増強していた。炎症細胞では好中球のみに強く発現していた。

以上、本研究には重要な新知見が含まれており、結果に対する十分な考察もなされていた。本研究で得られた成果は、難治性の炎症性角化性疾患の新たな治療の開発に道を開くものと期待される。本審査委員会では、全員一致して、博士 (医学) 論文にふさわしいものと判断し、合格とした。

(1200字以内)