

審査の結果の要旨

氏名 岡崎 睦

本研究は、扁平母斑における過剰色素沈着を、局所の表皮角化細胞・真皮線維芽細胞からのパラクリン作用による持続刺激にその原因を求め、病変部由来の培養表皮角化細胞・真皮線維芽細胞によるサイトカイン分泌量を、正常皮膚由来の培養細胞と比較しながら解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 培養表皮角化細胞と真皮線維芽細胞によるメラノサイト刺激性サイトカインの分泌の解析を行った結果、**Recklinghausen**病に伴う多発性扁平母斑では、病変局所由来の真皮線維芽細胞が、正常皮膚由来の真皮線維芽細胞に比べて、高いレベルの **HGF (Hepatocyte Growth Factor)**、**SCF (Stem Cell Factor)** を分泌する性質を持ち、この **HGF**、**SCF** によるメラノサイトへの持続的刺激が過剰色素沈着の原因である可能性が示唆された。
2. **Recklinghausen**病患者の非扁平母斑部皮膚由来の線維芽細胞による、サイトカイン分泌の解析を行ったところ、**Recklinghausen**病患者の表現型の違いにより、扁平母斑部と同様に高いレベルの **HGF**、**SCF** を分泌する症例と、正常人と同様の低いレベルの **HGF** と正常人より高い **SCF** の分泌を示す症例があることが示された。
3. 単発性扁平母斑についても同様の解析を行った結果、病変局所由来の表皮角化細胞が正常皮膚由来の表皮角化細胞に比べて高いレベルの **ET-1 (Endothelin-1)** を分泌する性質を持ち、この **ET-1** によるメラノサイトへの持続的刺激が過剰色素沈着の原因である可能性が示唆された。また、この高いレベルの **ET-1** を分泌する性質は、表皮角化細胞の継代を重ねても同様に持続することが示された。

4. 表皮角化細胞、メラノサイト、真皮線維芽細胞を用いた皮膚三次元培養モデルを樹立し、表皮角化細胞と真皮線維芽細胞の由来を変えて、色素沈着量の違いを調べた。Recklinghausen病の扁平母斑由来の線維芽細胞を用いたモデルは、正常皮膚由来の線維芽細胞を用いたモデルに比べて有意に色素沈着量が多かった。一方、表皮角化細胞の由来を単発扁平母斑皮膚由来と正常皮膚由来に分けて行った実験では、色素沈着量の明らかな違いは認められなかった。

以上、本論文は単発性扁平母斑と Recklinghausen病に伴う扁平母斑において、両者は本来異なるものであり、それぞれ表皮角化細胞と真皮線維芽細胞におけるサイトカイン分泌の異常に起因する可能性が高いことが示された。本研究はこれまで未知であった扁平母斑における過剰色素沈着の病態解明と治療法の開発に重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。