

Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions

著者	AZMAHANI ABDULLAH BINTI
号	85
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3545号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00097182

(書式12)

氏名	アズマハニ ビンチイ アブツァラ AZMAHANI BINTI ABDULLAH
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 専攻
学位論文題目	Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions (正常および病的ヒト脂腺での各種ステロイド合成酵素、転写因子、核内受容体の発現解析)
論文審査委員	主査 教授 笹野 公伸 教授 伊藤潔 教授 鈴木貴

論文内容要旨

Several types of sebaceous lesions have been known to arise from sebocytes of the skin. Skin diseases involving sebaceous glands include acne and others also well known to be influenced by sex steroids. In situ or local sex steroid hormone synthesis has been known in human skin and those locally produced sex steroids could also exert their effects upon the functions of human sebaceous glands and their diseases but the details have not been yet clarified. Therefore, in this study I performed immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes, nuclear receptors and transcription factors in a total of 59 human skin specimens retrieved from pathology files including 22 normal human sebaceous glands, 12 sebaceous nevus, 12 sebaceous gland hyperplasia, 3 sebaceoma and 10 sebaceous carcinoma. In addition, I used immortalized human SZ95 sebocytes cell lines treated with forskolin or vehicle for 3 h, 6 h, 12 h or 24 h for in vitro analysis in order to further understand the roles of sex steroids in sebaceous glands and their disorders. In this cell model, the mRNA levels of steroidogenic enzymes and transcription factors were evaluated at each time point using quantitative RT-PCR (qPCR). Results of immunohistochemical analysis demonstrated that immunoreactivity of 3 β -HSD1, CYP11A1, StAR, 17 β -HSD5, CYP17A1, 5 α -red1, PRB, AR, and NGFI-B was detected in normal human sebaceous gland, with relatively lower levels of all those above in pathological

(書式12)

sebaceous glands. The in vitro study also revealed that the expression levels of 3 β -HSD1, CYP11A1, StAR, 5 α -red1 and NGFI-B were all elevated by forskolin. These results all indicated that 3 β -HSD1 and other steroidogenic enzymes expressed in sebaceous glands result in biologically relevant in situ androgen and progesterone synthesis and these locally produced sex steroids influence the functions of normal as well as pathological sebaceous glands of human skin.

審査結果の要旨

博士論文題目 Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions（正常および病的ヒト皮脂腺での各種ステロイド合成酵素、転写因子、核内受容体の発現解析）

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 病理診断学分野

学籍番号 B2MD5132 氏名 AZMAHANI BINTI ABDULLAH

ヒト皮膚は近年エストロゲン、アンドロゲン双方の性ステロイドの影響を受ける標的組織である事が明らかにされ、更に他の臓器同様に局所で生物学的に活性の高い性ステロイドを循環血中の前駆体ステロイドホルモンから合成するいわゆるIntracrine組織の一つとして大きな注目を集めている。中でも皮脂腺はacneの形成に重要な役割を果たすなどその機能面で特に性ステロイドホルモンの影響を受ける細胞である。しかし正常皮膚皮脂腺(sebaceous glands)と比較すると皮脂腺由来の種々の疾患における性ステロイド作用、局所ホルモン合成動態並びにこれらの生物学的／臨床的意義はほとんど知られてはいなかった。そこで今回Azmahaniは正常皮膚に加えて種々の皮脂腺由来の種々の疾患における性ステロイドの受容体、合成酵素、並びにステロイド合成を制御している転写制御因子の発現動態を免疫組織化学的に検討した。加えて皮膚皮脂腺の細胞株であるSZ95 sebocyte cell lineを用いて性ステロイド合成及び作用の詳細を検討した。その結果これらの因子は皮脂腺由来の病変では正常皮膚皮脂腺と比較してその発現動態が低下していたが、培養細胞で発現制御を検討したところ 3β -HSD1, CYP11A1, StAR, 5α -red1、NGFI-Bの発現がforskolinによって増加する事も示された。今回の検討でAzmahaniは 3β -HSD1を中心とする性ステロイド合成酵素がヒト皮脂腺及び皮脂腺由来の病変におけるandrogen, progesterone合成を制御している事を始めて示した。今回のAzmahaniの研究はヒト皮脂腺と皮脂腺由来の疾患における性ステロイド合成の場とその発現制御を明らかにした優れた内容であり、今後の更なる発展が期待される優れた研究成果であるとも考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。