

氏名	高橋正幸
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1039号
学位授与の日付	平成26年3月13日
学位論文題名	Epithelial-mesenchymal transition of the eccrine glands is involved in skin fibrosis in morphea 「モルフェアにおける皮膚の線維化にはエクリン汗腺の上皮間葉転換が関与している」 The Journal of Dermatology 40(9): 720–725. 2013. 9
論文審査委員	主査 教授 松永佳世子 副査 教授 吉田俊治 教授 松浦晃洋 教授 赤松浩彦

論文内容の要旨

【背景】

モルフェアは限局性強皮症の一つで、内臓病変を伴わず、真皮やその下床の皮下脂肪組織に線維化を生じる皮膚疾患である。その病因は未だ不明である。これまでに、組織の線維化の一つの要因として、上皮間葉転換 (Epithelial-mesenchymal transition : EMT) の関与が報告されている。しかしながら、そのほとんどが肺や肝臓の線維化における知見であり、皮膚疾患であるモルフェアにおける線維化へのEMTの関与についてはこれまで研究されていなかった。

【目的】

我々はモルフェア患者の皮膚における、線維化におけるEMTの関与について明らかにするため、病理学的手法を用いて解析した。

【方法】

モルフェア患者6例(女性5例、男性1例、平均年齢35.5歳)を対象とした。モルフェアの発症から組織採取までの期間は平均で15か月であった。対照として健常女性の非露光部である体幹部(胸部)の皮膚11例(平均年齢26.5歳)を検討した。方法としては、組織標本作製し、Hematoxylin-eosin (H.E.) 染色と、これまでに線維化に関連するとの報告があるTGF- β 1、 α SMA、フィブロネクチンの免疫染色を施行し、さらにEMTに関与すると考えられているSnail1やE-cadherinも同様に免疫染色を行い、その発現について解析した。本研究の実施に際し、藤田保健衛生大学疫学・臨床研究倫理審査委員会の承認(承認番号09-132)を得た。

【結果】

モルフェア患者のエクリン汗腺において、TGF- β 1、Snail1、フィブロネクチンの発現が亢進し、E-cadherinと α SMAの発現は減弱していた。一方、モルフェア患者の真皮に

において、線維化に関与するTGF- β 1、 α SMAとフィブロネクチンの発現亢進が認められた。各染色マーカーに陽性となった細胞の割合は、エクリン汗腺において、TGF β 1に関して、健常部28.9%に対しモルフェア病変部36.8%と亢進(P<0.01)。 α SMAに関して、健常部56.4%に対しモルフェア病変部34.9%と減弱(P<0.01)。フィブロネクチンに関して、健常部30.0%に対し、モルフェア病変部43.6%と亢進(P<0.01)。E-cadherinに関して、健常部98.1%に対し、モルフェア病変部24.3%と減弱(P<0.01)。Snail1に関して、健常部4.3%に対し、モルフェア病変部28.9%と亢進(P<0.05)。真皮において、TGF β 1に関して、健常部22.1%に対し、モルフェア病変部37.6%と亢進(P<0.01)。 α SMAに関して、健常部12.5%に対し、モルフェア病変部23.4%と亢進(P<0.05)。フィブロネクチンに関して、健常部22.8%に対し、モルフェア病変部48.8%と亢進(P<0.01)。

【考察】

これまでの報告から、EMTが起こる際にTGF β やSnailの発現が亢進し、E-cadherinの発現が減弱することが知られている。本研究結果からも同様な現象が確認された。そして、我々は次のような仮説を考えた。局所的な炎症反応などによりエクリン汗腺付近においてTGF- β 1の発現が亢進し、これによりエクリン汗腺でのSnail1の発現が亢進された。Snail1の発現が亢進すると、E-cadherinの発現が減弱する。その結果、EMTが起こり、エクリン汗腺で α SMAを発現していた上皮系の筋上皮細胞がその性質を失い、間葉系細胞に転換したために α SMAの発現が減弱し、一方で、間葉系細胞のマーカーであるフィブロネクチンの発現が増強した。そして、EMTにより間葉系細胞に転換した細胞は、エクリン汗腺から真皮層に遊走し、膠原線維の生成を促進させ、真皮層全体の線維化を助長させた。

【結語】

我々の研究では、モルフェアにおける皮膚の線維化に、エクリン汗腺のEMTが関与している可能性が示唆された。今後さらに詳細な解析を進め、モルフェアにおける皮膚の線維化について明らかにすることで、新しい治療法の開発につなげていきたい。

論文審査結果の要旨

限局性皮膚強皮症の一つであるモルフェア(morphea)は、内臓病変を伴わないものの、真皮と皮下脂肪組織の線維化をきたし、皮膚の萎縮と軟部組織の萎縮を生じる疾患である。上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transition : EMT)は上皮細胞がその細胞極性や周囲細胞との細胞接着機能を失い、遊走、浸潤能を得て間葉系細胞へと変化するプロセスである。

本論文は、EMTがモルフェアの線維化に関与していることをはじめて実証した。モルフェア患者6例の皮膚組織標本について、HE染色、線維化に関連するとの報告があるTGF- β 1、 α SMA、fibronectin、EMTに関与が考えられているSnail1、E-cadherinの免疫染色を行い、エクリン汗腺において、TGF- β 1、Snail1、fibronectinの発現が亢進し、E-cadherinと α SMAは減弱していること、真皮において、線維化に関与するTGF- β 1、 α SMA、fibronectinの発現が亢進していることを明らかにし、本症の皮膚線維化に、エクリン汗腺のEMTが関与している可能性を示した。

本論文は、すでに国際的な評価を得た医学専門誌(The Journal of Dermatology:IF 1.765)に掲載されており、モルフェアの皮膚線維化にエクリン汗腺のEMTが関与していることを初めて明らかにしたことは、学位論文として十分に値すると評価された。