

氏 名	よし だ よう こ 良 田 陽 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2491 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Localization of sphingomyelin during the development of dorsal and tail epidermis of mice (マウス背部および尾部皮膚の発生期におけるスフィンゴミエリン局在に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教授 日 合 弘 教授 西村善彦 教授 宮地良樹

論 文 内 容 の 要 旨

皮膚は、生体と外界を隔てるバリアである。このバリア機能の異常はアトピー性皮膚炎をはじめ、種々の皮膚疾患においてみられる。しかしその形成過程について未だ十分に解明されていない。

そこで皮膚バリア機能形成因子として、角質細胞間脂質の主成分であるセラミドの前駆物質である sphingomyelin に着目し、皮膚発生期や病変部での微細局在を抗 sphingomyelin 抗体、および sphingomyelin specific binding protein の lysenin を用いて免疫蛍光染色、徳安法による免疫電顕、従来から行われている脂質染色の Nile red 染色、transepidermal water loss の測定を行った。その結果、sphingomyelin はマウス成体表皮では基底層から顆粒層にかけて細胞質内、細胞間、細胞膜上に広く分布しているが、顆粒層や有棘層に分化していない胎生14.5日の皮膚では表皮全体の細胞質に免疫標識がみられた。Transepidermal water loss の測定によりバリア機能の完成が認められた胎生16.5日の皮膚では、角層と顆粒層の間の細胞間と有棘層上層の2ヶ所に sphingomyelin の発現が観察された。Nile red 染色では sphingomyelin の2層に分かれる特異な局在は観察できなかった。ヒト乾癬病変部とマウス尾部皮膚では顆粒層上部で sphingomyelin の標識は見られなかった。胎生14.5日のマウス皮膚を免疫電顕法で観察したところ lamellar structure が未熟な lamellar body や未熟な細胞内小器官と思われる不明瞭な小さな vesicle に多数の標識がみられた。胎生16.5日では gold により標識される lamellar structure を内蔵する lamellar body が多数みられた。また、細胞間にも標識が見られた。

これらから、sphingomyelin は胎児皮膚と成体皮膚では異なる局在を示し、胎児期の水環境下でのバリア機能への関わりが推測され、またマウス皮膚において表皮細胞の増殖、分化、バリア機能形成に関与していることが考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

皮膚は生体と外界を隔てるバリアであるが、その機能形成過程は未解明である。角質細胞間脂質の主成分であるセラミドの前駆物質、sphingomyelin (SM) の皮膚発生期や病変部での微細局在を抗 SM 抗体、および SM specific binding protein の lysenin を用いて免疫蛍光染色、免疫電顕、Nile red 染色で調べた結果、SM はマウス成体表皮では基底層から顆粒層にかけて細胞質内、細胞間、細胞膜上に広く分布しているが、胎生14.5日の皮膚では表皮全体の細胞質に分布することがわかった。バリア機能が完成する胎生16.5日の皮膚では角層と顆粒層の間の細胞間と有棘層上層の2ヶ所に SM の発現がみられ、ヒト乾癬病変部とマウス尾部皮膚では顆粒層上部で SM の発現が見られなかった。胎生14.5日のマウス皮膚の免疫電顕法では未熟な細胞内小器官上に多数の標識がみられ、16.5日では lamellar body 内の lamellar structure や細胞間に見られた。これらから SM は胎児皮膚と成体皮膚では異なる局在を示し、胎児期の水環境下でのバリア機能への関与や表皮細胞の増殖、分化への関与が考えられた。

以上の研究は皮膚バリア機能形成の解明に貢献し、アトピー性皮膚炎、尋常性乾癬などのバリア機能異常疾患の原因解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年3月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。