

氏名	小 笹 宏 お ざ さ ひろし
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 556 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	培 養 ヒ ト 皮 膚 線 維 芽 細 胞 へ の dihydrotestosterone 作 用 に か ん す る 研 究 — 特 に, 蛋 白 ・ コ ラ ー ゲ ン 及 び DNA の 合 成 能 に 及 ぼ す ホ ル モ ン 効 果 に つ い て —
論文調査委員	(主 査) 教 授 星 野 一 正 教 授 吉 田 修 教 授 西 村 敏 雄

### 論 文 内 容 の 要 旨

結合組織代謝が性ホルモンの影響をうけることが明らかになりつつある。しかし、結合組織代謝の要を担う線維芽細胞に対して、性ホルモンがいかなるホルモン効果をおよぼしているかは殆んど知られていない。線維芽細胞は多彩な性ホルモン代謝機能を有し、更に、培養ヒト線維芽細胞においては dihydrotestosterone (DHT) リセプターの存在が明らかにされている。結合組織代謝との関連において線維芽細胞に対するアンドロゲンの特異的作用が存在するか否かは、結合組織代謝の調節機序を理解する上できわめて興味あるかつ重要な問題である。本研究は、培養ヒト線維芽細胞の蛋白・コラーゲン及び DNA 合成能に及ぼすアンドロゲン作用を、線維芽細胞のアンドロゲン特異的結合能との関連において検討し、線維芽細胞に対するアンドロゲンの特異的作用の存在を明らかにすることを目的として行われた。すなわち、正常性成熟期婦人の腹部正中中部及び外陰部皮膚より線維芽細胞を培養し、まず sucrose density gradient analysis により、いずれの線維芽細胞も 8S cytoplasmic DHT receptor を有することを確認した。ついで、intact monolayer assay にて各線維芽細胞の DHT 特異的結合能を測定し、腹部皮膚由来線維芽細胞に関しては、DHT 最大結合量 (B max)  $21.6 \pm 1.1$  fmoles/mg protein, 解離定数 (Kd)  $0.50 \pm 0.028$  nM, 外陰部皮膚由来線維芽細胞に関しては、それぞれ、 $35.9 \pm 1.7$  fmoles/mg protein,  $0.24 \pm 0.015$  nM の結果を得た。以上の結果より、外陰部皮膚由来線維芽細胞が腹部皮膚由来線維芽細胞に比べ、有意に高い DHT 特異的結合能を有していることが示された。次に、各線維芽細胞の蛋白・コラーゲン及び DNA 合成能に及ぼす DHT のホルモン効果を検討した。すなわち、confluent に達した線維芽細胞を 10, 100, 1000 ng/ml DHT 添加培養液にて 6 日間培養を継続し、線維芽細胞の蛋白及びコラーゲン合成能に対する DHT 作用を検討し、DNA 合成能に対するホルモン効果に関しては、DHT treatment を線維芽細胞の増殖期及び定常期の両期において行い、各々の growth phase において検討した。蛋白合成能に関しては、腹部皮膚及び外陰部皮膚由来線維芽細胞のいずれにおいても明瞭な合成能亢進がみられ、かつ、ホルモン効果はわずかながら外陰部皮膚由来線維芽細胞においてまさっていた。コラーゲン

合成能に関しては、外陰部皮膚由来線維芽細胞において明瞭な DHT による亢進作用がみとめられたのに比し、腹部皮膚由来線維芽細胞においては、わずかのコラーゲン合成能亢進がみられたにすぎず、両線維芽細胞のホルモン反応性の間にきわだった差異がみとめられた。DNA 合成能に関しては、いずれの線維芽細胞においても、増殖期・定常期の如何をとわず、全く DHT のホルモン効果はみとめられなかった。以上の成績は、DHT が線維芽細胞の蛋白及びコラーゲン合成能を亢進させることを明らかにし、更に、DHT 特異的結合能に有意差のある線維芽細胞間において、特にコラーゲン合成能における DHT への応答にきわだった差異が存在することを示している。すなわち、線維芽細胞における DHT のホルモン効果が線維芽細胞の DHT 特異的結合能に関連し、従って、DHT が線維芽細胞の DHT リセプターを介してそのホルモン効果を発現していることが考えられる。

本研究は、結合組織代謝のホルモン調節機序に関して、線維芽細胞のレベルにおけるアンドロゲンの直接作用を明らかにし、又、ホルモンのリセプターレベルとその細胞効果に関連づけることにより培養細胞における性ホルモンの特異的作用の存在を証明しえたはじめての試みである。

### 論文審査の結果の要旨

妊娠時の皮膚色素沈着に関しては未だ明らかでない。本研究は真皮における各種代謝機能の中枢を担うと考えられる線維芽細胞のアンドロゲンへの応答を明らかにすることを目的とした。正常性成熟期婦人の腹部及び外陰部皮膚より線維芽細胞を培養し、先ずデヒドロテストステロン (DHT) リセプター検索を行った所、何れも 8C の細胞質リセプターを有しており、この際 DHT との特異的結合能は外陰部皮膚において有意に高かった。ついで DHT の線維芽細胞への作用を検討した所、DHT は両細胞の蛋白及びコラーゲン合成能を亢進させたが、DNA 合成能には変化を与えなかった。この際でも DHT 特異的結合能より高い外陰部皮膚においてその亢進度はより明瞭であった。従って、上述の蛋白及びコラーゲン合成能の亢進は DHT リセプターを介する特異的ホルモン効果であると考えられる。妊娠時色素沈着が特に外陰部に強いという部位特異性のあることを考えると、先ず皮膚の部位に DHT に対する応答性が存在し、その応答性の強弱はこのホルモンリセプターの多少により決定されていることを明らかにしたものであり、この多少が色素沈着の強弱そのものに対応していることを示した。妊娠時の皮膚色素沈着という生理現象に新知見を加したものである。

したがって本論文は医学博士の論文として価値あるものと認める。