

令和 6 年 9 月 11 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08328

研究課題名(和文) 乾癬における表皮メラノサイトの解析

研究課題名(英文) Epidermal melanocyte kinetics in psoriasis

研究代表者

佐野 栄紀 (Sano, Shigetoshi)

高知大学・医学部・特任教授

研究者番号：80273621

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はメラノサイト(MC)の乾癬病変における機能を明らかにするために、免疫染色と電子顕微鏡を用いてMCおよび表皮細胞(KC)を観察した。結果として、乾癬表皮ではメラニン色素が少なく、MCの数は約2倍に増加していた。また、乾癬表皮MC内のstage IVのメラノソーム数が減少しており、さらに、HMB45が高発現しており、未熟なMCであることが明らかになった。また、乾癬MCは、autophagyが低下していることも確認した。本研究の結果は、乾癬病変部におけるMCは未熟であるため、表皮細胞にメラノソームを手渡せない可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により乾癬表皮の低色素化はMCの未熟化に起因することが明らかになった。これまでは、KCが増殖によりMCがメラノソームを効率よく手渡せないと言われていたが、新たな病態を提示できたことは学術的意義が高い。さらに、乾癬表皮で起こるMC異常が、表皮細胞からのメラノサイトへの増殖シグナルの低下によるものか、あるいは、MC内でのメラノソーム合成経路の異常によるものなのかを検討することによって、MCの機能をさらに明らかにすることができると思う。

研究成果の概要(英文)：This study used immunostaining and electron microscopy to determine the function of melanocytes (MCs) in psoriasis lesions. Our results showed that there was less melanin pigment in the psoriatic epidermis and the number of MCs was increased approximately 2-fold. In addition, the number of stage IV melanosomes within MCs in psoriasis lesions was reduced, and furthermore, HMB45 was highly expressed, indicating that the MCs were immature. Psoriatic MCs were also found to have decreased autophagy. The results of this study indicate that MCs in psoriasis lesions are immature and may not be able to hand off melanosomes to epidermal cells.

研究分野：皮膚科学、皮膚色素細胞学

キーワード：乾癬 メラノサイト 表皮細胞 オートファジー

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症性角化症である乾癬の治癒部位に色素斑を生じることをよく経験するが、脱色素斑を呈する症例もあり、乾癬患者の 13.7% に色素斑、10% に脱色素斑が出現すると報告されている¹⁾。また、0.5%~3.6% の乾癬患者の治癒部に白斑が出現する²⁾。乾癬は、遺伝的素因および環境を含む多因子性の複合的要因のもとに、表皮と免疫細胞間の病的クロストークにより発症する。メラノサイト(Melanocyte: MC)を含む皮膚に存在する細胞は、この病的クロストークに何らかの形で関わっていることが想定される。表皮細胞(Keratinocyte: KC)の過増殖が特徴的な乾癬の病変部において、MCの機能が維持されているのか、また、KCへのメラノソーム移送がどのように影響されているのかは明らかではない。この研究において、乾癬病変部におけるMCについて観察し検討した。

2. 研究の目的

乾癬病変部におけるMCの機能が維持されているか否かを検討することを目的にした。そのために、乾癬病変部と隣接する無疹部のKCおよびMCを免疫染色、電顕を用いて検討する。

3. 研究の方法

免疫染色を用いて、ヒト乾癬病変のメラニン分布をFontana-Masson染色を、MC(Melanin A染色、HMB45染色)を用いて観察した。また、MCのautophagyについてLC3B染色を用いて観察し、電子顕微鏡を用いてKCおよびMCの形態を観察した。

4. 研究成果

1) 乾癬病変部でのメラニン含有KCの観察

無疹部においては、主に基底層にメラニン含有KCが観察されたが、乾癬病変部ではメラニン含有KCはほとんどみられなかった。乾癬病変部、無疹部、正常コントロールの3群間の比較において、乾癬病変部のメラニン含有KCは、著明に低下していた(図1)。

図1.

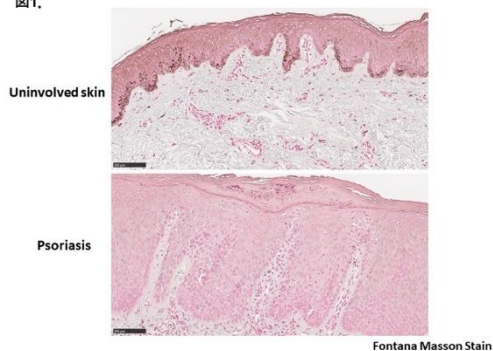
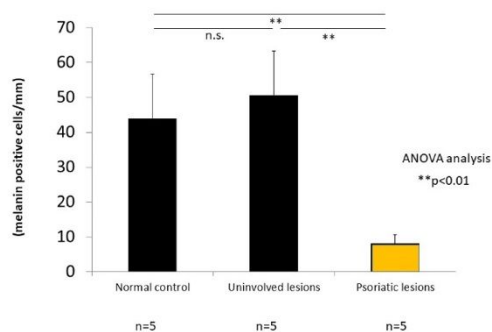


図1.



2) 無疹部では、表皮基底細胞内に多くのメラノソームが観察されたが、乾癬病変部の KC 内のメラノソームの数は減少していた (図 2)。

図2.

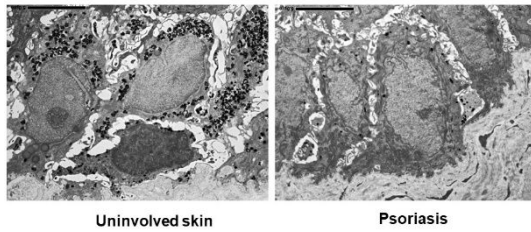
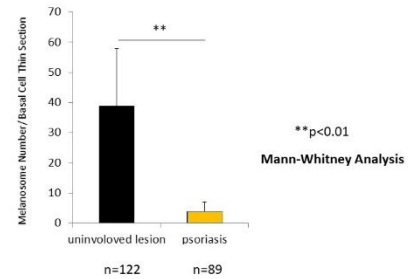
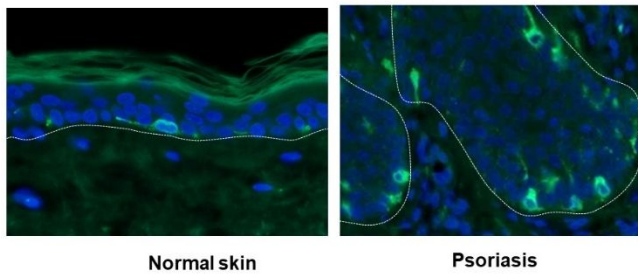


図2.



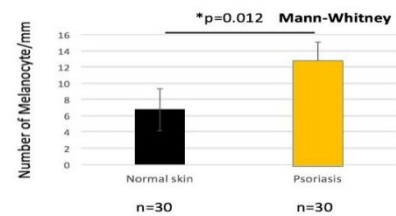
3) 基底膜 1 mmあたりの乾癬病変部の MC 数は、無疹部と比較して、約 2 倍に増加していた (図 3)。

図3.



Melan A Staining

図3.



4) 一薄切上の無疹部の MC にはメラノソームを多数認めしたが、乾癬病変部では MC 数は減少する傾向にあった (図 4)。

図4.

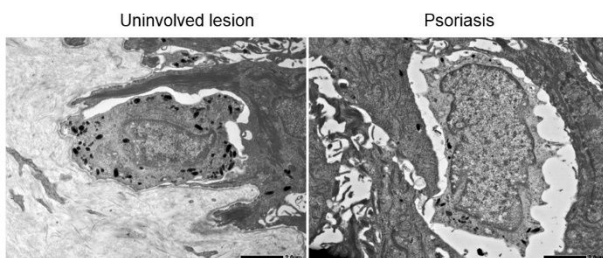
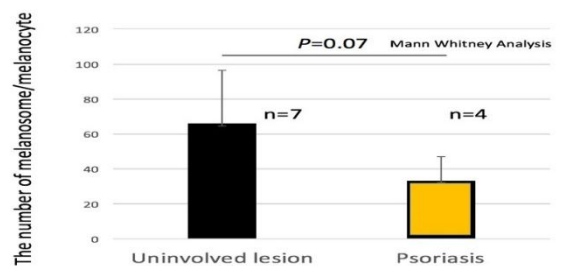
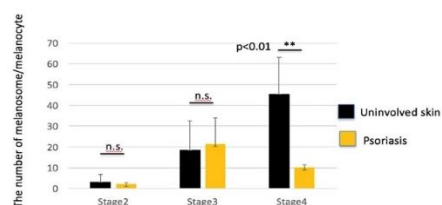


図4.

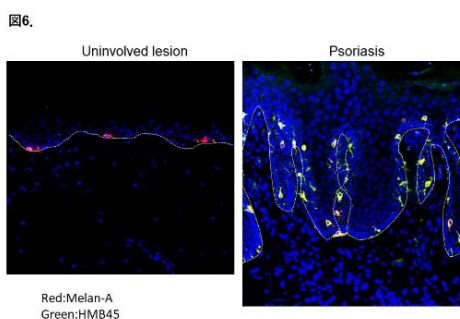


5) 次に無疹部と乾癬病変部内のメラノサイト内のメラノソームのステージ、 、 を観察した。乾癬病変部では、無疹部と比較して、ステージ のメラノソームは減少していることが明らかになった (図 5)。

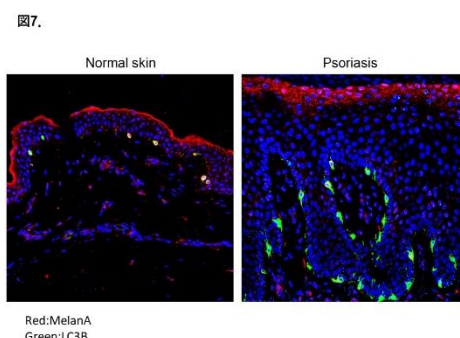
図5.



- 6) 乾癬病変部の MC では、無疹部と比較して、未熟な MC に発現する HMB-45 が高発現していた (図 6)。



- 7) 乾癬病変部の MC では、無疹部と比較して、autophagy のマーカーである LC3B の発現が低下していた (図 7)。



以上の結果より、乾癬病変部の KC はメラニンの含有量が少なく、また、メラノソームの数も減じており、低色素状態にあることが明らかになった。乾癬 KC の分裂増殖率は、正常 KC と比較して、約 12 倍になっている。今回の我々の検討では、乾癬 KC1 個あたりのメラノソームの数は、無疹部と比較して約 10 分の 1 に減少し、MC 数は 2 倍に増加していた。この結果から、KC が過増殖する乾癬においては、MC は代償的に増加する可能性、表皮の turnover が顕著に増加することで、隣接する KC にメラノソームを効率よく手渡せない可能性がある。さらに、乾癬病変部の MC は未熟であり、メラノソームを KC に効率的に移送できない可能性もある。乾癬病変部の KC では、autophagy が低下していることが報告された³⁾。Autophagy 低下による過度の炎症の誘導、TNF- α や IL-17A の刺激により、KC 内のライソゾーム機能不全による autophagy の機能低下があることが明らかになった。乾癬 MC における autophagy の低下は、乾癬病態全体の autophagy の低下に起因するものである可能性、あるいは、autophagy 低下によりメラノソーム合成経路抑制因子が増加している可能性などを考え、今後検討していく。

参考文献

- 1) Amico S, Barnetche T, Dequidt L, et al. Characteristics of postinflammatory hyper- and hypopigmentation in patients with psoriasis: A survey study. *J Am Acad Dermatol* 83 :1188-1191, 2007
- 2) Sawchuk M, Spano F, Loo WJ, et al. The coexistence of psoriasis and vitiligo: a review. *J Cutan Med Surg* 16: 300-305, 2012.
- 3) Klapan, K, Simon D, Karaulov A, et al. Autophagy and skin diseases. *Front in Pharmacol* 2022; 13: 844756

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kimiko Nakajima, Yuta Araki, Mayuko Yamamoto, Lingli Yang, Hozumi Sano, Ichiro Katayama, Tamio Suzuki, Shigetoshi Sano
2. 発表標題 Possible mechanism underlying hypopigmentation in psoriatic lesion
3. 学会等名 Annual meeting of European Society of Dermatology Research (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島喜美子、松田真由子、山本真由子、佐野ほづみ、楊伶俐、楊飛、片山一朗、荒木勇太、鈴木民夫、佐野栄紀
2. 発表標題 乾癬病変部における低色素化病態の検討
3. 学会等名 臨床分子形態学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 乾癬病変部における低色素化病態の検討
2. 発表標題 中島喜美子、松田真由子、山本真由子、佐野ほづみ、楊伶俐、楊飛、片山一朗、荒木勇太、鈴木民夫、佐野栄紀
3. 学会等名 日本乾癬学会学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中島 喜美子 (Nakajima Kimiko) (20403892)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授 (16401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山本 真有子 (Yamamoto Mayuko) (20423478)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・講師 (16401)	
研究分担者	佐野 ほづみ (Sano Hozumi) (70899319)	高知大学・医学部附属病院・医員 (16401)	削除：2023年5月31日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関