

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23890181

研究課題名（和文）マイボーム腺および眼表面上皮の性ホルモンによる機能変化に関わる研究

研究課題名（英文）The Research of Sex Hormonal Influence on the Meibomian Gland and the Ocular Surface Epithelium

研究代表者

鈴木 智 (SUZUKI TOMO)

京都府立医科大学 医学研究科 客員講師

研究者番号：30613236

研究成果の概要（和文）：健康な男性および女性において、マイボーム腺分泌脂（meibum）のコンタミのない採取法を再検討し、meibum の脂肪酸分析を行い、唾液中の性ホルモン濃度との関連を検討した。脂肪酸組成は、40%が飽和脂肪酸、60%が不飽和脂肪酸であり、飽和脂肪酸では分枝鎖脂肪酸が極めて優位であり、不飽和脂肪酸はほとんどが一価不飽和脂肪酸であることが明らかになった。また、若年女性では月経周期によって脂肪酸組成が有意な変化を示した。

研究成果の概要（英文）：In the present study, the methods of collection for meibomian gland secretion (meibum) without contamination were reevaluated and the analysis of fatty acid (FA) composition of meibum was conducted. In healthy volunteers meibum was composed of 40% saturated and 60% unsaturated FAs. In unsaturated FAs branched FAs were dominant and in unsaturated FAs monounsaturated was the major component. In premenstrual women the FA composition changed according to their menstrual cycle.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：ドライアイ、マイボーム腺、性ホルモン、マイボーム腺機能不全

1. 研究開始当初の背景

人は外界からの情報の 80% を視覚から得ているが、このためには眼球に光を取り込む窓である角膜が、透明で、かつ質の良い凸レンズであることが第一の条件である。このためには、角膜上に安定した涙液層が形成される必要があり、マイボーム腺や主涙腺から分泌される涙液コンポーネントの質と量が鍵となる。一方、ドライアイが、

中高齢者、特に更年期以降の女性に多く見られること、女性ホルモン補充療法とともに悪化すること、若年者においても女性が男性よりも蒸発亢進型ドライアイを生じやすいことなどから、性ホルモンがドライアイの病態形成と密接に関係していると想像されている。しかしながら、その本質的な病態はベールに包まれたままであり、治療にも応用できていない。そこで、性ホルモ

ンが特に関係していると考えられる眼表面上皮、マイボーム腺、そして主涙腺について細胞生物学的および生理学的な観点から検討し、ドライアイならびにマイボーム腺機能不全に対する新規治療法を開発することが強く望まれる。さらに、この命題は、皮膚や皮脂腺のみならず眼粘膜炎にも性ホルモンが重要な影響を与えることを示唆しており、性ホルモンによる表皮外胚葉系細胞の細胞分化制御という観点からも興味深い。

我々は、2000年にエストロゲン受容体が角膜上皮細胞に発現していることを世界で初めて報告して以来、性ホルモンが角結膜上皮、マイボーム腺、主涙腺の遺伝子発現に深く関わっていることを動物実験とヒト不活化角膜上皮細胞を用いて示してきた。また、アロマターゼ活性が眼局所で見られることも報告した。しかしながら、性ホルモンの影響によるヒト眼表面上皮の変化を *in vivo* で詳細に検討した報告はほとんどなく、申請者が若年女性の性周期とマイボーム腺との関係を検討した実験データがある程度であった。

このような背景をもとに、我々は当該研究を行うに至った。

2. 研究の目的

マイボーム腺と眼表面上皮への性ホルモンの関与を明確にし、蒸発亢進型ドライアイとマイボーム腺機能不全の病態を解明し、新規治療法を開発すること。

3. 研究の方法

性ホルモンによるマイボーム腺と眼表面上皮細胞のヒト *in vivo* における細胞分化制御の解明のための研究

(1) 健常者におけるマイボーム腺の生理機能についての検討

若年成人女性（平均年齢 26 歳）、若年成人男性（平均年齢 28 歳）、閉経後の女性（平均年齢 53 歳）各 6 名について、以下の項目について検討した。生体顕微鏡を用いたマイボーム腺開口部の大きさ、マイボメトリー法によるマイボーム腺脂質分泌量、涙液スペキュラーによる涙液層破壊時間、マイボグラフィによるマイボーム腺の形態、そして血清中の性ホルモン濃度である。

(2) 健常者におけるマイボーム腺分泌脂 (meibum) の採取法の確立と meibum の脂肪酸組成の解明のための予備実験

健常な 30 歳代の男性と女性各 2 名につい

て、マイボーム腺開口部を細隙灯顕微鏡で観察し、次にマイボーム腺構造をマイボグラフィで観察したのち、眼瞼温罨法 (40°C、10 分間) を行い、手術用顕微鏡下にて、吉富式マイボーム腺圧迫鑷子で眼瞼縁を圧迫し、分泌された meibum をダビール匙を用いて皮脂や涙液のコンタミネーションなく採取し、脂肪酸分析 (GC-MS) に供した。

(3) 若年女性の月経周期におけるマイボーム腺と眼表面上皮細胞の分化制御機構の解明

生理不順のない 30 歳代の女性 6 名を対象とし、月経周期を 6 つの Phase（最初と最後の 2 日ずつと残りの周期を 4 等分：Phase I~VI）に分け皮脂や涙液のコンタミネーションなく meibum の採取を行い GC-MS に供した。唾液中の性ホルモン濃度および基礎体温も合わせて計測した。角膜上皮細胞について、上皮スペキュラーマイクロスコープを用いて撮影した。

さらに、age-matched させた 30 歳代男性 6 名についても同様の項目を検討した。

(4) 更年期以降の女性におけるマイボーム腺と眼表面上皮細胞の分化制御機構の解明

閉経後 (60 歳代) の女性 6 名および age-matched させた 60 歳代男性 (6 名) については、各 1 回 meibum の採取を行い GC-MS に供した。また、唾液中の性ホルモン濃度、角膜上皮細胞についても (3) と同様に検討を行った。

4. 研究成果

(1) 若年女性では血清エストロジオール、プロゲステロンがともにマイボーム腺機能に負の影響を与えるのに対し、男性では血清テストステロンが正の、閉経後女性では血清プロゲステロンとテストステロンが正の影響を与えるという結果が得られた。すなわち、マイボーム腺の生理学的機能は、性別、閉経前後で異なることが明らかとなった。これらの結果は、我々が提唱しているマイボーム腺炎角結膜上皮症が、若年女性に圧倒的に多く発症していること、月経の排卵期あたりで炎症が増悪しやすいこととの関連を推測させる。また、マイボーム腺炎角結膜上皮症と欧米における小児の酒さ性眼瞼角結膜炎との酷似性が推定された。

(2) 健常者において、1 回の温罨法の有無では meibum の脂肪酸組成には有意な変化を認めなかった。

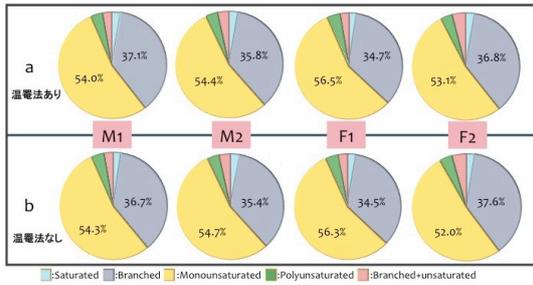


図 温電法と脂肪酸組成

(3) 健常者における meibum の脂肪酸組成は、40%が飽和脂肪酸、60%が不飽和脂肪酸であり、飽和脂肪酸では圧倒的に分枝鎖脂肪酸が優位であり、不飽和脂肪酸はほとんどが一価不飽和脂肪酸であることが明らかになった。

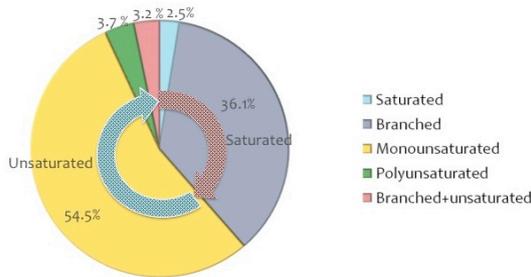


図1 :meibumの脂肪酸組成比

(4) 個別の脂肪酸を検討すると、meibum を構成する脂肪酸の30%以上がC18の不飽和脂肪酸であり、その中でもオレイン酸が最多であった。

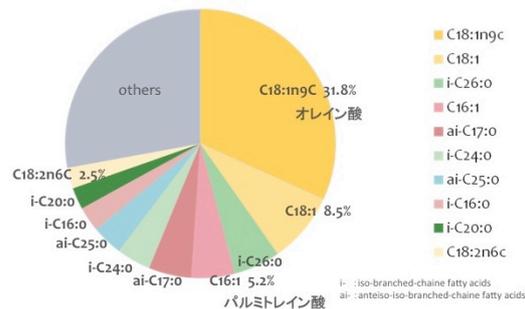


図2:脂肪酸組成比較

(5) 年齢別の脂肪酸組成を比較すると、30 歳代の男女のほうが、60 歳代の男女に比べ、直鎖飽和脂肪酸の割合が有意に高かった。

(6) 月経周期が正常な 30 歳代の女性では、月経周期の前半 (Phase II) に優位に直鎖飽和脂肪酸の割合が増加し、脂肪酸組成に性周期に関係する変化があることが明らかとな

った。

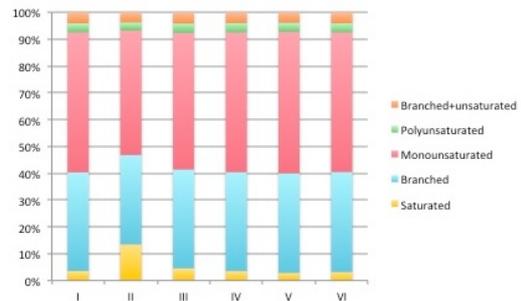


図3:月経周期に伴う脂肪酸組成の変化

(2)~(6)の結果により、健常者においても年齢および性別によって meibum の脂肪酸組成に変化が認められることが明らかとなった。このことから、高齢の女性に蒸発亢進型ドライアイが多いという事実との関連が推測される。

(7) 角膜上皮細胞は、加齢に伴い細胞面積が大きくなる傾向にあった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. D Darabad RR, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Jakobiec FA, Zakka FR, Liu S, Sullivan DA. Influence of aromatase absence on the gene expression and histology of the mouse meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Feb 5;54(2):987-98. doi: 10.1167/iovs.12-10992.
2. Suzuki T. Meibomitis-related keratoconjunctivitis: implications and clinical significance of meibomian gland inflammation. Cornea. 2012;31Suppl1:S41-4. doi: 10.1097/ICO.0b013e31826a04dd.

[学会発表] (計 6 件)

1. Suzuki T, Sano Y, Yokoi N, Kinoshita S. Clinical entity similarities between meibomitis-related keratoconjunctivitis and ocular rosacea. ARVO 2011 For Lauderdale, FL, U.S.A. 2011.5.2
2. 鈴木 智. マイボーム腺炎角結膜上皮症と酒渣性眼瞼角結膜炎の病態の類似性に関する考察. 角膜カンファレンス201

2. 2012年2月23日. ホテルニューオータニ. 東京都
3. Suzuki T, Sano Y, Yokoi N, Kinoshita S. Clinical Similarities among Meibomitis-Related Keratoconjunctivitis, Phlyctenular Keratitis and Ocular Rosacea in Childhood ARVO 2012 For Lauderdale, FL, U.S.A. 2012. 5. 10
4. 鈴木 智. 感染アレルギー疾患の診断と治療. 第66回日本臨床眼科学会、シンポジウム、京都2012. 10. 25
5. 鈴木 智. マイボーム腺分泌物の脂肪酸組成分析による一考察. 角膜カンファレンス2013. 2013年2月14日. 白浜、和歌山県
6. Suzuki T, Kamada S, Tajika T, Fujiwara S, Kinoshita S. The Composition of Fatty Acids in Human Meibum. ARVO 2013. Seattle, WA, U.S.A. 2013. 5. 9

〔図書〕(計2件)

1. 鈴木 智: 眼瞼炎. 眼感染症治療戦略アップデート 2011. あたらしい眼科 28: 311-316、2011.
2. 鈴木 智: マイボーム腺への性ホルモンの影響. マイボーム腺研究、臨床の最前線 あたらしい眼科 28: 1099-1102、2011

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 智 (SUZUKI TOMO)

(京都府立医科大学 医学研究科 客員講師)

研究者番号: 30613236

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号: