

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462727

研究課題名(和文)性ホルモンによるヒトマイボーム腺および眼表面の制御調節機構の解明

研究課題名(英文)The basic understanding of biological regulation on meibomian glands and ocular surface via sex steroid hormones

研究代表者

鈴木 智 (SUZUKI, TOMO)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師

研究者番号：30613236

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：健康な30代・60代の男女、マイボーム腺機能不全(MGD)患者を対象としてマイボーム腺分泌脂(meibum)の脂肪酸分析を行った。30代では、男性に比べ女性の方が直鎖飽和脂肪酸(SSFA)が有意に多く、1価(MUFA)および多価不飽和脂肪酸(PUFA)は有意に少なかった。60代女性では、30代に比べSSFAの割合が有意に減少し、分枝飽和脂肪酸(BSFA)、PUFAは増加する傾向にあった。MGDでは健康高齢者と比較してSSFAの割合が有意に増加し、BSFAの割合が有意に減少していた。meibumの脂肪酸組成には性差や加齢性変化があり、MGDや蒸発亢進型ドライアイと関連すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Analysis of fatty acid (FA) composition of meibum was conducted. In healthy volunteers aged 30s, women showed straight chain saturated fatty acid (SSFA) was significantly higher, mono-unsaturated fatty acid (MUFA) and poly-unsaturated fatty acid (PUFA) were significantly lower than men. In women in 60s, SSFA was significantly lower and BSFA and PUFA was higher than in 30s. In patients with meibomian gland dysfunction, SSFA was significantly higher and BSFA was significantly lower than in healthy old volunteers. There are sex- and age- related changes in fatty acid composition of meibum which would be associated with MGD or evaporative dry eye.

研究分野：医歯薬学

キーワード：マイボーム腺 性ホルモン マイボーム腺機能不全 ドライアイ 脂質分析

1. 研究開始当初の背景

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る。しかし、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マイボーム腺、主涙腺、そして眼表面上皮について細胞生物学的な観点から検討し、蒸発亢進型ドライアイならびに閉塞性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上皮系にも性ホルモンが重要な役割を果たしていることを示唆しており、性ホルモンによる表皮外胚葉由来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死化角膜上皮細胞を用いて示してきた。また、アロマトラ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、当該研究計画を提案するに至った。

2. 研究の目的

マイボーム腺の細胞分化の性ホルモンによる制御を明確にし、蒸発亢進型ドライアイとマイボーム腺機能不全への関与を解明し、新規治療法を開発すること。さらに、性ホルモンのマイボーム腺内に増殖する細菌への影響を明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) 若年女性の性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

健康な、月経周期が安定している若年女性(平均32歳)6名を対象として、月経周期を6つのphaseに分割し、各phaseにおいて唾液中の性ホルモン濃度(遊離テストステロン、エストラジオール、プロゲステロン、DHEA)の測定とともにマイボーム腺分泌脂(meibum)の脂肪酸組成がどのように変化するかを検討した。

(2) meibumの精緻な採取法の確立 (meibum)採取器の開発

マイボーム腺から純度の高い meibumを採取する機器を開発するために、吸引圧設定、吸引ノズルのサイズ調整そして採取前meibumの示適温度を検討した。

(3) 健康者(30代・60代)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

健康者30代男女各6名、60代男女各6名の meibumを採取し脂肪酸分析を行い、比較検討した。

(4) マイボーム腺機能不全(MGD)患者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

MGD患者20名のmeibumを採取し、脂肪酸分析を行い健康人の結果と比較検討した。また、MGDを、炎症の明らかなマイボーム腺炎 meibomitisと明らかなでない閉塞性MGD (oMGD)に分類し、meibumの脂肪酸組成について検討した。

(5) ヒトマイボーム腺内常在菌叢と性ホルモンそしてmeibumの関連の解明

若年者と高齢者の女性と男性におけるマイボーム腺内の常在細菌について検討した。微量なサンプルからの細菌検出を可能にするため、採取法および培地についても検討した。

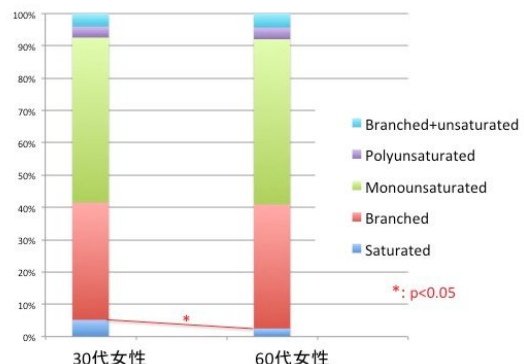
4. 研究成果

(1) 若年女性において、meibumの脂肪酸組成は、月経周期の特に前半に飽和脂肪酸であるステアリン酸やパルミチン酸が有意に増加するという周期的な変化が生じることが明らかとなった。

(2) マイボーム腺から純度の高い微量な meibumをサンプリングし、細菌培養や脂質分析に供することができる meibum 採取器を新規に開発した。採取器で採取した meibum はダビール匙を用いた従来法に比し、採取量そのものは減少するが、細菌培養ではコンタミネーションが減少し、脂肪酸の分析結果は従来法の結果と差がないことが明らかとなった。

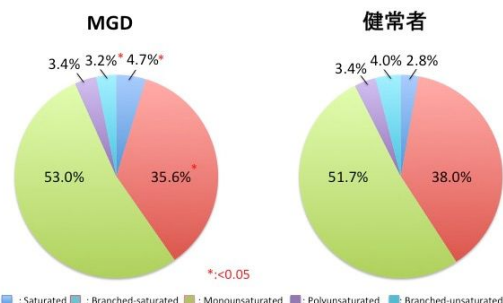


(3) 健康者では、30代では、男性に比べ女性の方が直鎖飽和脂肪酸(SSFA)が有意に多く、60代の女性では、30代女性に比べSSFAの割合が有意に減少していた。meibumの脂肪酸組成には明らかな性差や加齢性変化が認められた。



(4) MGD では健常な高齢者の meibum と比較して SSFA の割合が有意に増加し、分枝鎖飽和脂肪酸 BSFA の割合が有意に減少していた。このことは、MGD では、meibum の融点が上昇および粘度の上昇につながるものと考えられた。

(5) 微量な meibum からの細菌培養を可能に



するために、輸送培地である ANA ポート微研®を用い検討したところ、検出され細菌の割合は、健常若年者では *Propionibacterium acnes* が、健常高齢者では *Staphylococcus epidermidis* が増加することが明らかとなった。

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. Suzuki T, Teramukai S, Kinoshita S.: Meibomian glands and ocular surface inflammation. *Ocul Surf.* 13(2): 133-149, 2015. doi: 10.1016/j.jtos.2014.12.002.(査読有)
2. Rahimi Darabad R, Suzuki T, Richards SM, Jakobiec FA, Zakka FR, Barabino S, Sullivan DA. Does estrogen deficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous-deficient dry eye in mice? *Exp Eye Res.* 127:153-60, 2014 doi: 10.1016/j.exer.2014.07.017.(査読有)

[学会発表](計15件)

1. 鈴木 智, 手良向聡, 木下 茂. MOS 関連炎症性疾患の類似性の検討. 角膜カンファランス 2016, 平成 28 年 2 月 18 日, 軽井沢プリンスホテル ウエスト(長野県、佐久郡軽井沢町).
2. 鈴木 智, 藤原 聡, 山本順寛, 前田恵美, 永瀬 翠, 木下 茂. マイボーム腺機能不全患者における meibum の脂肪酸組成と脂質過酸化物の検討. 第 69 回日本臨床眼科学会, 平成 27 年 10 月 25 日, 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市).
3. 佐々木美帆, 鈴木 智, 鎌田さや花, 木下 茂. 眼瞼温罨法の眼瞼および涙液層に対する効果の検討. 平成 27 年 10 月 25 日, 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市).

4. Suzuki T, Fujiwara S, Maekawa M, Nagase M, Yamamoto Y, Kinoshita S. Fatty acid composition and lipid hydroperoxide in the meibum of patients with meibomian gland dysfunction. ARVO 2011 Denver, Colorado, U.S.A. 2015.5.6.
5. 鈴木 智, 山本順寛, 前川恵美, 永瀬 翠, 木下 茂. マイボーム腺異常の meibum に含有される過酸化脂質の検討. 平成 27 年 2 月 12 日, 高知市文化プラザかるぽーと(高知県、高知市).
6. Suzuki T, Teramukai S, Kinoshita K. Meibomian Gland Inflammation and Ocular Surface Diseases. The 4th Biennial Scientific Meeting Asia Cornea Society. Taipei, Taiwan. 2014.12.12.
7. 鈴木 智, 鎌田さや花, 藤原 賢, 木下 茂. マイボーム腺異常におけるマイボーム腺分泌脂の脂肪酸組成の解析. 第 68 回日本臨床眼科学会. 平成 26 年 11 月 13 日, ポートピアホテル, 神戸国際展示場(兵庫県、神戸市).
8. Suzuki T, Kamada S, Fujiwara S, Tajika T, Kinoshita S. The Cyclic Change of Meibum Fatty Acid Composition During the Menstrual Cycle. ARVO 2014 Orlando, Florida, U.S.A. 2014.5.4.
9. 鈴木 智, 鎌田さや花, 藤原 賢, 多鹿哲也, 奥村敦司, 木下 茂. マイボーム腺分泌脂の脂肪酸組成の性差と加齢性変化. 第 118 回日本眼科学会総会. 平成 26 年 4 月 6 日, 東京国際フォーラム, 帝国ホテル(東京都).
10. 鎌田さや花, 鈴木 智, 中山知倫, 三重野洋喜, 木下 茂. 健常者における角膜上皮細胞の性差および加齢性変化の検討. 第 118 回日本眼科学会総会. 平成 26 年 4 月 6 日, 東京国際フォーラム, 帝国ホテル(東京都).
11. 鈴木 智, 鎌田さや花, 木下 茂. マイボーム腺分泌脂(meibum)採取器の開発. 角膜カンファランス 2014. 平成 26 年 2 月 1 日, 沖縄コンベンションセンター(沖縄県、宜野湾市).
12. 鈴木 智, 鎌田さや花, 藤原 賢, 多鹿哲也, 奥村敦司, 木下 茂. 月経周期に伴うマイボーム腺分泌脂の脂肪酸組成の変化. 第 67 回日本臨床眼科学会. 平成 25 年 11 月 3 日, パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市).
13. 鎌田さや花, 鈴木 智, 中山知倫, 三重野洋喜, 木下 茂. 正常者の角膜上皮細胞の加齢性変化の検討. 第 67 回日本臨床眼科学会. 平成 25 年 10 月 31 日, パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市).
14. Suzuki T, Kamada S, Fujiwara S, Tajika T, Kinoshita S. Analysis of the fatty acid composition of human meibum. The

- 7th International Conference of Tear Film and Ocular Surface Society. Taormina Sicily, Italy, 2013.9.20.
15. Suzuki T, Kamada S, Tajika T, Fujiwara S, Kinoshita S. Fatty acid analysis of meibum. ARVO 2013 Seattle, Washington, U.S.A. 2013.5.9.

〔図書〕(計11件)

1. 鈴木 智. 眼瞼縁炎、Meibom 腺炎、Meibom 腺機能不全、カタル性角膜潰瘍、角膜フリクテン-Meibom 腺炎角結膜上皮症の-病型-、抗癌剤による障害. 角膜疾患 外来でこう診てこう治せ 改定第2版. (木下 茂 編). 48-49, 50-51, 52-53, 116-117, 118-119, 250-251. メジカルビュー社, 東京, 2015.
2. 鈴木 智: MGD、マイボーム腺炎の診療エッセンス. あたらしい眼科 32(1): 17-23, 2015.
3. 鈴木 智: マイボーム腺機能不全(MGD) 抗菌薬治療. 新しい治療と検査シリーズ. あたらしい眼科 32(2): 253-254, 2015.
4. 鈴木 智: マイボーム腺と霰粒腫の類似点. 眼瞼・結膜セミナー. あたらしい眼科 32(10): 1437-1438, 2015.
5. 鈴木 智: 角膜フリクテン. 細胞生物学から理解する前眼部疾患. 眼科 57(9): 1133-1137, 2015.
6. 鈴木 智: 細隙灯顕微鏡の使い方と角膜診療の手順. 角膜診療 Minimum Requirments. メディカル葵出版 あたらしい眼科. 31(3): 307-312, 2014.
7. 鈴木 智: マイボーム腺炎角結膜上皮症と acne rosacea はどう違うのでしょうか. 眼科診療クオリファイ 角膜混濁のすべて. 中山書店
8. 鈴木 智: マイボーム腺炎角結膜上皮症. Frontiers in Dry Eye. メディカルレビュー社. 9(2): 42-43, 2014
9. 鈴木 智: マイボーム腺機能不全(MGD) 抗菌薬治療. メディカル葵出版 あたらしい眼科.
10. 鈴木 智: Q7. 前部眼瞼炎、マイボーム腺炎、MGD について教えてください. 眼科診療のエッセンス Q&A. I. 眼表面と角膜疾患. メディカル葵出版 あたらしい眼科. 31(臨増): 16-17. 2014.
11. 鈴木 智: マイボーム腺炎角結膜上皮症/性ホルモンとドライアイの関連. 新・眼科診療クオリファイ. ドライアイ スペシャリストへの道(横井則彦 編). p299-300/p353-354. 中山書店. 東京. 2013.11.5.

〔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
木下 茂 (KINOSHITA Shigeru)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号: 30116024

横井 則彦 (YOKOI Norihiko)
京都府立医科大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 60191491

北脇 城 (KITAWAKI Jo)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号: 00204925

(3)連携研究者
なし