

氏 名（本籍）	まえ 前	だ 田	かず 憲	ひさ 寿
学位の種類	博 士（医 学）			
学位記番号	医 第 2509 号			
学位授与年月日	平成 5 年 2 月 24 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最終学歴	昭和 61 年 3 月 27 日 九州大学大学院薬学研究科薬学専攻修士 課程修了			
学位論文題目	皮膚炎症時に遊離されるメディエーター・サイト カインの培養ヒト色素細胞に対する作用			

(主 査)

論文審査委員	教授 田 上 八 朗	教授 林 典 夫
	教授 菅 村 和 夫	

## 論文内容要旨

皮膚の炎症後の色素沈着は、紫外線照射あるいは創傷治癒の後に特に強く起こる。これは真皮-表皮接合部の表皮側に存在する色素細胞が活性化されて、メラニン産生の亢進や、色素細胞の増殖をおこすために生じる。本研究では成人前腕に吸引水疱を作り、その水疱蓋から色素細胞と表皮細胞を採取して、これらの細胞を用いて、皮膚炎症時に局所で産生されるメディエーターやサイトカインの色素細胞に対する作用を検討した。

色素細胞活性化の指標として、メラニン生成の律速酵素であるチロシナーゼの活性の変化、ユウメラニンの生成に関与しているチロシナーゼ関連蛋白1の相対変化、細胞形態の変化を調べた。また、増殖活性の指標として、細胞数の変化を調べた。

炎症時に遊離される炎症の化学伝達物質のなかで、プロスタグランジン (PG) E<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, ロイコトリエン (LT) B<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, ヒスタミン, ブラジキニン, セロトニンおよび血小板活性化因子 (PAF) に様々な程度で、色素細胞を活性化する作用がみられた。特に LTC<sub>4</sub>, ヒスタミン, インターロイキン (IL)-1 $\alpha$ の作用が強かった。すなわち、これらの物質によってチロシナーゼ関連蛋白1量およびチロシナーゼ活性が著しく増加した。LTC<sub>4</sub>は樹枝状突起の形成とその伸長を著しく促進させ、増殖も促進させた。

表皮細胞はIL-1 $\alpha$ のほかに、IL-6, トランスフォーミング成長因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), 塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF), ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクティベーター (uPA) などのサイトカインや成長因子を産生していることが知られている。これらの表皮細胞由来因子のヒト色素細胞の形態に与える作用を調べたところ、uPA, tPA および bFGF に細胞周囲長, 細胞面積, 樹枝状突起数のすべてを増大する作用を認めた。

ヒト色素細胞の純粋培養系に中波長紫外線 (UV-B) を照射しても、チロシナーゼ関連蛋白1量およびチロシナーゼ活性が増加しなかったが、ヒト表皮細胞とヒト色素細胞との混合培養系にUV-Bを照射するとこれらは増加した。また、表皮細胞培養上清を色素細胞培養系に添加すると、細胞の大型化とチロシナーゼ関連蛋白1量およびチロシナーゼ活性の増加が認められた。この活性化作用は、UV-Bを照射すると有意に増強した。さらに、この表皮細胞培養上清の色素細胞に対する活性化作用を、抗bFGF抗体や抗uPA抗体で抑制することができた。

以上、本研究結果から、炎症後の色素細胞の活性化には生理活性物質であるヒスタミン, LTC<sub>4</sub>, IL-1 $\alpha$ や表皮細胞由来のbFGF, uPAが強く関与していることが初めて明らかとなった。

## 審査結果の要旨

紫外線などで皮膚が刺激され炎症をおこすと、かならずそこに色素沈着が生じる。この炎症後の色素沈着は表皮に存在する色素細胞が活性化されて、メラニン産生亢進や増殖をおこすためであるが細かな機序は不明である。本研究は成人前腕から色素細胞と表皮細胞を採取して、皮膚の炎症局所で産生されるメディエーターやサイトカインの色素細胞に対する影響を試験管内の系で検討したものである。

色素細胞活性化の指標として、メラニン生成の律速酵素であるチロジナーゼの活性化の変化、ユウメラニンの生成に関与しているチロシナーゼ関連蛋白 1 の相対変化、細胞形態の変化を調べ、また、増殖活性の指標として、細胞数の変化を調べている。炎症時に遊離される化学伝達物質のなかで、プロスタグランジン (PG) E<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, ロイコトリエン (LT) B<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, ヒスタミン, プラジキニン, セロトニンおよび血小板活性化因子 (PAF) に、種々の程度で色素細胞を活性化する作用をみいだした。とくに LTC<sub>4</sub>, ヒスタミン, インターロイキン (IL)-1 $\alpha$  の作用は強くチロジナーゼ活性は著しく増加した。LTC<sub>4</sub> にはまた樹枝状突起の形成とその伸長を著しく促進させ、増殖も促進させる作用をみいだした。

さらに表皮細胞が産生する IL-1 $\alpha$ , IL-6, トランスフォーミング成長因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), 塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF), ウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクティベーター (uPA) などのサイトカインや成長因子のヒト色素細胞の形態に与える作用を調べ、uPA, tPA および bFGF が細胞周囲長, 細胞面積, 樹枝状突起数のすべてを増大することを明らかにした。

一方ヒト色素細胞の純粋培養系に中波長紫外線 (UV-B) を照射しても、チロジナーゼ関連蛋白/量およびチロシナーゼ活性が増加しなかったが、ヒト表皮細胞とヒト色素細胞との混合培養系に UV-B を照射するとこれらの増加を認めた。また UV-B を照射すると表皮細胞培養上清に有意に増強する、色素細胞の大型化とチロシナーゼ関連蛋白/量およびチロシナーゼ活性の増加作用を認め、この表皮細胞培養上清の色素細胞活性化作用が、抗 bFGF 抗体や抗 uPA 抗体で抑制されることを確かめている。

以上、この研究は炎症後の色素細胞の活性化に生理活性物質であるヒスタミン, LTC<sub>4</sub>, IL-1 $\alpha$  や表皮細胞由来の bFGF, uPA が強く関与していることを初めて明らかにしたものであり、学位授与に十分値するものである。