

氏 名 (本籍) 國 井 隆 英

学位の種類 博 士 (医 学)

学位記番号 医 第 3 3 3 3 号

学位授与年月日 平 成 16 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 平 成 6 年 3 月 25 日
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 Stratum corneum lipid profile and maturation pattern of corneocytes in the outermost layer of fresh scars : The presence of immature corneocytes plays a much more important role in the barrier dysfunction than do changes in intercellular lipids

(新鮮な瘢痕部の角層間脂質の構成と最外層の角層細胞の成熟パターン：角層のバリア機能異常において、未熟な角層細胞の存在が角層間脂質の変化よりもむしろ重要な役割を果たす)

(主 査)

論文審査委員 教授 相 場 節 也 教授 半 田 康 延

教授 林 富

論文内容要旨

目 的

新鮮な癒痕部の角層は著明なバリア機能異常を示す。角層のバリア機能には、角層間脂質とコーニファイドエンベロップ (CE) の成熟度が大きく関与するとされている。その両者を癒痕の成熟過程で経時的に評価することによって、著明なバリア機能異常の背景にある病態生理について検討する。

患 者

東北大学医学部附属病院皮膚科で分層植皮術による外科的治療を受けた 21 名の患者を対象とした。

方 法

新鮮な癒痕部の角層のバリア機能と角層水分含有量を、非侵襲的な生体計測工学的手法を用いて評価した。すなわち、分層植皮の採皮部において、経表皮水分喪失量 (transepidermal water loss : TEWL) を経時的に測定して角層のバリア機能の評価し、高周波伝導度を経時的に測定して角層水分含有量を評価した。コントロールとしては、対側の健常部あるいは検査部位に隣接する健常部を選んだ。角層機能を測定した直後に、測定部位の角層を一回のテープストリッピングで採取し、CE を精製して抗インボルクリン抗体とナイルレッドで二重染色することによって、角層細胞の成熟度と疎水性をそれぞれ評価した。さらに、測定部位からカップ法で角層間脂質を抽出し、薄層クロマトグラフィー (HPTLC) を用いて分析した。

結 果

分層植皮の採皮部は採皮後 14 ± 2 日で再上皮化した。しかし、採皮後 1 カ月経過しても採皮部の角層は著明なバリア機能異常を示し、その後急激に回復した後は徐々に正常に近づき、採皮後半年から 1 年して正常化した。一方、角層水分量は初期に高値を示し、徐々に正常化した。

角層間脂質について分析すると、健常部に比べて新鮮な癒痕部では、コレステロールに対するセラミドの比率がやや減少していた。セラミドの分画については、新鮮な癒痕部ではセラミド 4 とセラミド 7 の割合が有意に増加し、セラミド 3 の割合が有意に減少していたが、いずれも軽度であり、バリア機能に特に重要な働きをされるとされるセラミド 1 の割合は不変であった。

一方、CE を抗インボルクリン抗体とナイルレッドで二重染色したところ、健常部では成熟した疎水性の高い CE がほとんどを占めたのに対して、新鮮な癒痕部では角層の最外層にも、未熟

で疎水性の低いCEが多数認められた。成熟したCEは六角形で硬く、疎水性が高いのに対して、未熟なCEは脆弱で不規則な形をしており、低い疎水性を示した。走査電子顕微鏡で観察すると、新鮮な癒痕部の角層細胞は健常部に比べてやや平坦で大きく、表面に細かいしわが多数見られる傾向があった。分層植皮の採皮部において、角層細胞の成熟度を経時的に評価すると、角層細胞全体に占める未熟な角層細胞の割合は指数関数的に減少し、採皮後半年から1年で正常に近づくが、その経時的変化がTEWLの正常化する過程と非常に類似していることが示された。また、未熟な角層細胞が存在する割合とTEWLとの間には有意な正の相関が認められた。

結 論

新鮮な癒痕部の角層のバリア機能異常は、角層間脂質の構成の変化よりもむしろ未熟な角質細胞の存在によることを、私達のデータは示唆する。

審査結果の要旨

新鮮な癒痕部の角層は著明なバリア機能異常を示す。角層のバリア機能には角層間脂質の構成とコーニファイドエンベロップの成熟度が主に大きく関与していることが知られている。そこで本論文では、新鮮な癒痕が成熟する過程において、角層間脂質とコーニファイドエンベロップの成熟度を経時的に評価し、角層バリア機能の経時変化と比較検討することによって、新鮮な癒痕部の角層バリア機能異常の原因について検討した。

新鮮な癒痕部の角層では、角層間脂質の組成に特有な変化が認められたが、角層間脂質の中でも特にバリア機能にとって重要とされるセラミド1の割合には有意な変化は見られず、角層間脂質の組成の変化だけでは著明なバリア機能異常を十分に説明できなかった。その一方で、新鮮な癒痕部では最外層の角層にも未熟なコーニファイドエンベロップが多数出現し、その出現頻度とバリア機能異常の間には有意な正の相関が見られた。本論文によって、新鮮な癒痕部の角層バリア機能異常に、コーニファイドエンベロップの未熟性が大きく関係している可能性が初めて示された。

以上を踏まえて、本論文は、論文審査、最終審査において、博士論文としてふさわしいものとの審査結果を得た。