

氏名(本籍)	もと かわ とも のり (神奈川県)		
学位の種類	博士(理学)		
学位記番号	博乙第2359号		
学位授与年月日	平成20年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Studies on the Activation Mechanism of Human Epidermal Melanocyte (ヒト皮膚におけるメラノサイト活性化メカニズムに関する研究)		
主査	筑波大学教授	理学博士	林 純一
副査	筑波大学准教授	理学博士	坂本 和一
副査	筑波大学准教授	博士(理学)	中田 和人
副査	筑波大学教授	理学博士	沼田 治

論文の内容の要旨

ヒト皮膚に存在する色素細胞(メラノサイト)はメラニン色素を合成し、皮膚の表皮という最も外層に存在する。表皮はそのほとんどをケラチノサイトが占め、メラノサイトは表皮の基底部分に一定の割合で存在する。メラノサイトで合成されたメラニンは周囲のケラチノサイトに渡され、このメラニンの質と量が皮膚色に大きな影響を与える。

ヒト皮膚メラノサイトは局所的に活性化し、色素斑となって活性化のあとが残る場合がある。色素斑には若年時より有している「ソバカス」と、年齢を重ねるとともに自然発生的に出現してくる「老人性色素斑」があり、これらの色素斑では一度活性化したメラノサイトは定常状態に戻らないだけでなく、紫外線の影響でさらに活性化してしまう。過度な色素斑は Quality of Life (QOL) の低下を引き起こすだけでなく、悪性黒色腫(メラノーマ:メラノサイトの腫瘍)のリスクファクターでもあり重要な問題となりうる。オゾン層が破壊され地上に降り注ぐ紫外線量が増加する現在、ヒト皮膚メラノサイト研究は、がん予防、QOL向上のための基礎研究として重要性を増している。今回、ヒト色素斑におけるメラノサイト活性化メカニズムに関して、ケラチノサイト由来の因子、およびメラノサイトの因子に着目して研究を行った。

(研究1) *in situ* hybridization 法を用いた老人性色素斑におけるメラノサイト活性化メカニズム研究

メラノサイト活性化には、ケラチノサイト由来のパラクリンファクターが非常に重要である。その中でよく知られているもののひとつが α MSHである。 α MSHはPOMCという前駆物質が切断されて生じるホルモンの一種である。メラノサイトに α MSHの受容体(MC1R)が存在すること、 α MSHは培養メラノサイトを活性化させることから、 α MSHはヒト皮膚メラノサイトの活性化に重要であると考えられていた。今回筆者は、*in situ* hybridization 法を活用し老人性色素斑皮膚を用いて α MSH(POMC)とメラニン合成関連因子のmRNAの挙動について解析した。その結果、POMCのmRNAは色素沈着部位のケラチノサイトにて、またメラニン合成関連因子のmRNAは色素沈着部位のメラノサイトにて上昇していた。これらの結果より老人性色素斑において α MSHがキーファクターであり、かつmRNAレベルで制御されていることが明らかになった。

(研究2) 日本人における MC1R 遺伝子の SNP (single nucleotide polymorphism) 解析研究

メラノサイトにはこの α MSH の受容体である MC1R (melanocortin 1 receptor) が存在している。 α MSH が MC1R に結合するとメラノサイト内の cAMP 上昇を引き起こし、黒色メラニンの合成が促進される。最近、欧米人での解析により MC1R 遺伝子が非常に polymorphic であることが示されたが、アジアにおける大規模解析結果は報告されていない。そこで筆者は日本人を対象とした大規模 MC1R 遺伝子解析を行った(研究2-1)。次に、2-1 で見つかった日本人 SNP と表現型(老人性色素斑・ソバカス)との関連性について解析を行った(研究2-2, 2-3)。

(研究2-1 日本人における MC1R 遺伝子パターン解析) ランダムに選ばれた 251 人の日本人の MC1R 配列を解析した結果、アミノ酸置換を伴う SNP は 4 つ存在し、特に頻度が高いものは Val92Met (12%), Arg163Gln (77%) であることが判明した。

(研究2-2 MC1R 遺伝子 SNP と老人性色素斑・ソバカスとの関連性解析) 研究2-1 で見出された日本人で頻度の高い Val92Met と Arg163Gln と老人性色素斑・ソバカスとの関連性について解析した結果、92Met allele と 163Arg allele はソバカス発症、重度老人性色素斑と正の相関があることを見出した。

(研究2-3 MC1R 遺伝子プロモーター部位 SNP と老人性色素斑・ソバカスとの関連性解析) 欧米人で色素斑と関連が見つかった SNP は MC1R の機能低下、MC1R の発現量低下を引き起こすことが報告されている。これらのことから MSH に対する反応性の低下と色素斑発症は関連性があると考えられる。日本人で色素斑と関連があった Val92Met は MC1R 機能低下を引き起こすことが報告されているが、Arg163Gln を有する MC1R は機能も発現量も全く変化がないとの報告があり、さきほどの理論とは矛盾がでてくる。そこで以下の新たな仮説を立てた:< Arg163Gln は、近傍にある他の SNP とリンクしており、その SNP が MC1R の機能 or 発現量に影響を及ぼしている > その場合、該当する SNP はプロモーター領域に存在する可能性が非常に高いと考えられる。そこでプロモーター領域において Arg163Gln とリンクする SNP の存在を調べ、もし存在する場合は色素斑との関連性を解析し上記仮説の検証を行った。解析の結果、プロモーター領域の 3 つの SNP と Arg163Gln がリンクしていること、そしてこれらプロモーター SNP と色素斑発症との関連性も確認された。

審査の結果の要旨

本学位論文において本川氏は、ヒト色素斑におけるメカニズムについて、2つの視点で研究をおこなった。研究1では α MSH の過剰発現がメラノサイト活性化に重要であることを示した。今後はこのメカニズムに着目したメラニン合成コントロールによる色素斑改善ストラテジー構築や薬剤開発への貢献が期待される。研究2では2種類の色素斑と MC1R 遺伝子配列との関連性を解析した。本研究によって、MC1R 遺伝子解析による色素斑のリスク認知が可能となり、今後は色素斑の効果的な予防法の開発に活用されることが期待される。以上のことから本学位論文は学問的価値が高いものと判断する。

よって、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。