Title	正常組織由来色素細胞と母斑組織由来色素細胞のE-cadherinにおける細胞遊走能の差異
Sub Title	
Author	松田, 就人
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.31-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0031

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

正常組織由来色素細胞と母斑組織由来色素細胞の E-cadherinにおける細胞遊走能の差異

松田 就人

内容の要旨

【背景】先天性巨大色素性母斑の治療には、外科的切除術に加え植皮術やtissue expander法の併用、curettage法、レーザー治療などがある。しかし、これらの方法では整容的に満足のゆく結果は得られず、治療に難渋しているのが現状である。その主な原因として、病変部が広範囲でしばしば全身に及ぶこと、また母斑細胞が数多く真皮内にも存在することが挙げられる。そこで何らかの方法で真皮内に存在する母斑細胞を表皮内へ移動させることができれば、先天性巨大色素性母斑の治療は容易になるものと思われた。母斑細胞はメラノサイトと起源が同じneural crest由来であるといわれている。メラノサイトは通常、真皮内には留まらず表皮内に移動し定着する。この移動の過程でそれまで発現していなかった細胞接着因子のE-cadherinを強く発現することが報告されている。そこで本研究では、母斑細胞が真皮から表皮へ移動できないのは、E-cadherinの発現の有無が関係しているのではないかと、この仮説のもとにE-cadherinの発現の差異、及びE-cadherinの発現の有無によるそれぞれの色素細胞のE-cadherinへの細胞遊走能につき検討した。

【方法】23人の先天性巨大色素性母斑患者から採取した組織より組織凍結切片を作成し、メラノサイトと母斑細胞のE-cadherinの発現の差異を免疫組織化学的に検討した。さらに同患者から採取した組織の正常組織から表皮由来色素細胞を、母斑組織から真皮由来色素細胞を培養した。この2つの培養細胞についてE-cadherinの発現の差異を免疫細胞化学的、Western blotting、RT-PCRで検討した。さらに、Boyden chamberでE-cadherinを発現させた方向にそれぞれの培養細胞が遊走するかどうかを検討した。

【結果と考察】組織凍結切片では、表皮メラノサイトはE-cadherinを発現しており、真皮内の母斑細胞はE-cadherinを発現していなかった。培養細胞においても免疫細胞化学、Western blotting、RT-PCRで同様の結果が得られた。また、Boyden chamberにおいては、E-cadherinを発現していた培養表皮由来色素細胞はE-cadherinの方向に遊走してきたが、E-cadherinを発現していなかった培養真皮由来色素細胞はE-cadherinの方向に遊走しなかった。以上の研究結果より色素細胞が真皮から表皮に移動するためには、E-cadherinの発現が重要であることが証明された。またE-cadherinの発現の有無が色素細胞の局在を決める一つの要因である可能性が示唆された。

論文審査の要旨

先天性巨大色素性母斑の治療として、早期curettage法が注目されている。これは新生児の母斑組織の真皮浅層部が、疎でnatural cleavage planeを形成しているため、鋭匙などで容易に除去出来ることを応用した治療法である。しかし、真皮深層に母斑細胞が存在する場合はその除去は困難であった。本研究では、メラノサイトでのE-cadherinの発現の有無が色素細胞の局在を決め、しいては母斑組織が完全切除可能か否かの指標になるのではないかと考え、正常組織と母斑組織由来色素細胞のE-cadherin発現の差異、及びE-cadherin発現の有無による色素細胞のE-cadherinへの細胞遊走能につき比較検討した。まず免疫細胞化学的検討、Western blotting、RT-PCRを行い、培養表皮由来色素細胞はE-cadherinを発現しており、培養真皮由来色素細胞はE-cadherinを発現していないことを見出した。また、Boyden chamberにおいてE-cadherinの発現を阻害した培養表皮由来色素細胞では、E-cadherinの発現を温存したままの培養表皮由来色素細胞に比べ、E-cadherinに対する細胞遊走能が有意に減少した。以上より色素細胞が真皮内から表皮内に移動するには、E-cadherinの発現が重要であることが判明し、E-cadherinの発現の有無が色素細胞の局在を決める一つの要因である可能性が示唆された。

審査では、まず表皮色素細胞と真皮色素細胞のE-cadherinの比較検討であれば、太田母斑などに見られるdermal melanocytosisの真皮色素細胞との比較検討もすべきではないかと助言された。これに対して、本研究は先天性巨大色素性母斑の治療を確立させる基礎研究であって、正常組織由来の表皮色素細胞と母斑組織由来の真皮色素細胞の比較検討を中心としたと回答された。次に、免疫細胞化学的検討で細胞膜だけが染まっている像が確認できたか、と質疑がされた。これに対し、一次抗体の希釈倍率を変え測定したが、細胞膜だけを染めることはできなかった。しかし、免疫組織化学的検討では細胞膜だけを染めることができたことと回答された。さらに、Boyden chamberでリコンビナントヒトE-cadherinが、メンブランにコーティングされて機能的に働くのかと質疑がされた。これに対し、機能的に働いているかの検討は難しいが、コーティングしたリコンビナントヒトE-cadherinが確実にコーティングされているかは、凍結切片の免疫染色により確認したと回答された。最後に今後臨床応用を踏まえると、脱メチル化などE-cadherinをup-regulateさせるような因子を見つけるべきではないかと助言された。さらに論文の方法論の記載法、構成のしかたにも改善の余地があると指摘されたが、先天性巨大色素性母斑の早期掻爬療法成績を向上させるための重要な基礎研究の一つであり、臨床的にも価値ある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 形成外科学 中島 龍夫
病理学 岡田 保典 皮膚科学 西川 武二
病理学 坂元 亨宇

学力確認担当者：
審査委員長：岡田 保典

試問日：平成16年2月20日