

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
天野信行	主査 教授 上田 晃一 副査 教授 清金 公裕 副査 教授 朝日 通雄 副査 教授 芝山 雄老 副査 教授 岡田 仁克
主論文題名 Possible roles of mast cell-derived chymase for skin rejuvenation (肥満細胞由来キマーゼの skin rejuvenation に対する関与)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>現在、IPL(Intense Pulsed Light)は光老化皮膚の様々な症状の改善目的に、広く臨床現場で用いられている。レーザー(LASER)が単一波長で直進・収束性をもつ干渉性の光であるのに対し、IPLは広帯域波長で分散・非収束性を持つ非干渉光である点で区別され、レーザーが組織中の特定のクロモスファーに選択的に作用するのに対し、IPLは非選択的に作用し、その効果を発揮する。通常IPL機器の発光ヘッドには冷却装置を兼ね備えており、表皮を損傷することなく真皮内に光線エネルギーを到達させることが可能である。IPL照射後の創傷治癒過程において、細胞外マトリックスが増加し小じわが改善することは、生化学的もしくは組織学的手法により証明されているが、細胞外マトリックスの増加に到るメカニズムに対しての研究は未だなされていない。</p> <p>以前より、レーザー照射後の組織リモデリングにおける肥満細胞の関与は報告されている。ゆえに、IPL照射後の創傷治癒過程における肥満細胞の関与を検討した。ヒトの皮膚では、肥満細胞由来のキマーゼはアンジオテンシンII産生酵素として特徴付けられている。また、アンジオテンシンIIを皮下に局所投与することによって創傷治癒反応は促進することが示されている。</p> <p>本研究では、動物モデルを用いてIPL照射後の肥満細胞、キマーゼ、アンジオテンシンIIの真皮組織増生に対する影響を組織学的、生化学的に検討した。</p> <p>《方法》</p> <p>10週齢の雄性シリアンハムスター9匹を使用した。ペントバルビタール(50 mg/kg)を腹腔内に投与して麻酔をかけ背部を除毛し、40×12 mmの大きさで3箇所マーキングした。1箇所をコントロール部、2箇所を照射部とした。2回照射部は3日間隔で行った。麻酔下に、最終照射日より7日後に照射部皮膚とコントロール部の皮膚を採取した。</p> <p>カルノア固定した後、パラフィン包埋した皮膚片で厚さ4μmの切片を作成してH.E.染色を行った。細胞外マトリックスを定量するために、マロリーアザン染色を行い、表皮から真皮までの距離が最大となる部位を測定した。また、真皮内の肥満細胞を同定するためにトルイジンブルー染色を、キマーゼ陽性細胞とアンジオテンシンII陽性細胞を同定するために免疫組織学的染色を行った。</p> <p>キマーゼ活性と総アンジオテンシンII産生活性は、組織抽出液を用いてアンジオテンシンIを基質と</p>	

して測定した。

《結 果》

IPL 照射後 7 日目の H.E.染色標本では、真皮組織内における線維芽細胞の増生と細胞外マトリックスの増加を認めた。皮膚の厚みは 2 回照射部では 1 回照射部、コントロール部と比べ有意に増加した。肥満細胞、キマーゼ陽性細胞、アンジオテンシン II 陽性細胞は全て照射回数に依存して増加した。

生化学的検討では、キマーゼ活性、総アンジオテンシン II 産生活性ともに非照射部に比べて 2 回照射部で有意に増加した。

《考 察》

キマーゼは正常組織では活性を持たない状態で肥満細胞顆粒内に蓄えられているが、肥満細胞が脱顆粒することにより細胞外に放出されると活性化され、アンジオテンシン I をアンジオテンシン II に変換する酵素として機能している。アンジオテンシン II は過去の様々な研究より線維芽細胞を活性化し、細胞外マトリックスを産生する働きを持つことが知られている。

本研究において、ハムスター背部の皮膚に IPL を照射し、真皮内細胞外マトリックスが増加することを確認された。また同時に、肥満細胞、キマーゼ陽性細胞、アンジオテンシン II 陽性細胞の増加とキマーゼ活性、総アンジオテンシン II 産生活性の増加が確認された。以上の結果より、IPL 照射によって引き起こされた肥満細胞の脱顆粒とキマーゼの放出が皮膚組織局所におけるアンジオテンシン II 産生を亢進させ、それにより線維芽細胞の活性化と細胞外マトリックスの産生が引き起こされたことが示唆された。今後、ヒトでも同様のメカニズムが関与していることを検討する必要がある。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	天 野 信 行
論文審査担当者		主 査 教 授	上 田 晃 一
		副 査 教 授	清 金 公 裕
		副 査 教 授	朝 日 通 雄
		副 査 教 授	芝 山 雄 老
		副 査 教 授	岡 田 仁 克
主論文題名			
Possible roles of mast cell-derived chymase for skin rejuvenation (肥満細胞由来キマーゼの skin rejuvenation に対する関与)			
論文審査結果の要旨			
<p>現在、IPL(Intense Pulsed Light)は光老化皮膚の様々な症状の改善目的に広く用いられている。IPL 照射後の創傷治癒過程において細胞外マトリックスが増加し、小じわが改善することは生化学的もしくは組織学的手法により証明されている。しかし、細胞外マトリックスの増加に到るメカニズムに対しての研究は未だなされていない。</p> <p>申請者は、線維芽細胞増生能を有するキマーゼおよびアンジオテンシン II に着目し、IPL 照射後の細胞外マトリックス増加との関連性を解析した。ハムスターの背部に IPL を照射し、真皮内の細胞外マトリックスの増加を表皮から真皮までの皮膚の厚みとして評価し、さらに、IPL 照射部の肥満細胞、キマーゼおよびアンジオテンシン II を動態面から解析することにより、細胞外マトリックス増加に到る過程を検討している。</p> <p>IPL 照射 7 日後では、非照射部位と比較して 1 回照射部もしくは 2 回照射部で細胞外マトリックスの有意な増加と皮膚の有意な肥厚を確認している。このことは、ハムスターの皮膚においてもヒト同様に、IPL 照射により細胞外マトリックスが増加することを示す。IPL 照射部では肥満細胞数、キマーゼ陽性細胞数、アンジオテンシン II 陽性細胞数の有意な増加も確認された。また、皮膚組織抽出液を用いて測定したキマーゼ活性および総アンジオテンシン II 産生活性も IPL2 回照射部でともに有意に増加していた。</p> <p>以上の結果より、申請者は IPL 照射後の真皮における細胞外マトリックスの増加の機序として、肥満細胞由来のキマーゼによるアンジオテンシン II 産生の増加が関与することを明らかにした。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌)</p> <p style="text-align: center;">Lasers in Medical Science 24(2): 223-229, 2008</p>			