OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	尋常性乾癬表皮におけるサイクリックAMP形成異常
Author(s)	吉川, 邦彦
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32018
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【35】

氏名・(本籍)	吉川邦彦
学位の種類	医学博士
学位記番号	第4163号
学位授与の日付	昭和53年2月22日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	尋常性乾癬表皮におけるサイクリックAMP形成異常
論文審査委員	(主査) 教授 佐野栄春 (副査) 教授 坂本幸哉　教授 垣内史朗

論文内容の要旨

〔目　的〕

尋常性乾癬病変部表皮の特徴的な所見は，表皮細胞の分裂増殖が著明に亢進し，表皮は肥厚しその部分でglycogenの蓄積が増加していることである。近年明らかにされたサイクリックAMP(cAMP)の作用，すなわちある種のホルモンのメッセンジャーとしてglycogenの分解を促進する作用や細胞の分裂増殖に対して抑制的に作用している可能性等から考えて，本症病変部ではcAMPが減少しており，それが本症の発生に関係している可能性が考えられた。このことを明らかにする目的で以下の実験を行った。

〔方法及び成績〕

先づ予備実験として以下の研究を行った。

1）表皮採取後の表皮内cAMP量の経時的変化を調べ，cAMP測定に際して表皮の採取条件を決定すること（参考論文1）。

2）表皮片を用いて表皮細胞Adenyl Cyclaseの各種ホルモンに対する反応性を調べる為のシステムの設定と至適条件の決定（参考論文2）。

3）患者病変部から採取する微量組織より表皮を分離し，cAMP量を測定する為のシテムの設定及びそれを用いた正常人皮膚各成分中のcAMP量の測定（参考論文3）。

4）試験切除した患者病変部及び非病変部皮膚より表皮を分離し，10例についてcAMP量の測定（参考論文4）。

上記の実験結果を基にして以下の方法で本研究を行った。患者皮膚病変部及び隣接する非病変部よ

り0.3㎜の厚さに調節したケラトームで表皮を採取し，その約0.5㎠をHank's液にて37℃20分間プレインキュベートした後epinephrine，norepinephrine，isoproterenol，propranolol，phentolamine及びtheophylline等を種々組合せで含んだHank's液で5分間37℃のインキュベーションを行い，直ちに組織を凍結させ，cAMP量を測定した。測定にはprotein kinase binding法を目的に合わせて改良して用いた。実験結果をまとめると

1）非病変部表皮を濃度を変えたepinephrineと共に5分間インキュベートするとcAMP量はepinephrineの濃度の増加に伴なって著明に増加し，10^{-6}Mでほぼ最大となった。

2）病変部表皮でも同様にcAMPの増加は認められたが，非病変部に比べて極めてわづかであった。

3）10mMのtheophyllineでインキュベートした場合，表皮cAMPの増加は殆んどなく，病変部と非病変部との間に差も見られなかった。

4）5×10^{-5}M epinephrine＋10mM theophllineでインキュベートした場合，病変部と非病変部とのcAMP増加の差はepinephrineのみでインキュベートした場合よりも大きくなるが，傾向は同じであった。

5）Isoproterenolはepinephrineと同程度の効果を示したが，norepinephrineの効果は弱かった。又epinephrineの効果はβ-adrenergic blockerで抑制されたが，α-adrenergic blockerでは抑制されなかった。

6）正常人表皮についても同様の実験を行ったが，患者非病変部表皮との間に差は見られなかった。

〔総　括〕

本研究の進行中に，別の方法を用いた実験で表皮にβ-adrenergic sensitive Adenyl Cyclaseの存在すること及び尋常性幹乾に於いてcAMP系に異常のあること等を示唆する報告がなされた。然し技術的な問題や明瞭な差異の見られなかったことにより，はっきりとした結論は出されていなかった。本研究により人皮膚の表皮細胞にβ-adrenergic receptorを介したAdenyl Cyclaseの存在する事が確認された。

尋常性乾癬病変部表皮では非病変部に比べてepinephrineによるcAMPの増加が非常に少なかった。Theophyllineのみでは病変部と非病変部とでcAMP量に差が見られないことや，epinephrine単独の場合とepinephrine＋theophyllineによる場合とで病変部と非病変部のcAMP増加が同じ傾向を示したこと等から考えて，病変部に於けるcAMPの増加の抑制は分解系の亢進によるものではなく，合成に関係するβ-adrenergic receptorあるいはAdenyl Cyclaseの量的あるいは質的異常にふるものと思われる。病変部と非病変部との表皮cAMP量を直接定量した結果では，病変部で有意な低下が見られなかったので（参考論文4）上記の結果を直ちに本症の病態発生と結び付けて考えることは出来ないが，epinephrineが作用した直後の細胞内局所のcAMP量の変動を重要視するならば，今後更に詳しく検討するに値する結果と云える。

患者の非病変部と正常人の表皮で差が見られなかった事は，本症がAdenyl Cyclaseやβ-adrenergic receptorの異常と云う意味での先天性疾患である可能性を否定する根拠となるのであろう。

論文の審査結果の要旨

1972年 Voorheeにより乾癬のサイクリックAMP系異常説が提唱されたが，実験操作や測定法の上に若干の問題があり，再検討がのぞまれていた。著者はまずサイクリックＡＭＰ測定に際し，表皮の採取条件を決定し，その微量測定法及びadenyl cyclaseの各種ホルモンに対する反応性をしらべるためのシステムを設定した。

乾癬病巣部表皮は非病巣部及び正常人表皮にくらべ，サイクリックAMPの直接定量値では有意な低下を認め難いが，エピネフリンを添加するとサイクリックＡＭＰの増加は極めて少なかった。更にテオフィリンの影響をうけないことから，サイクリックＡＭＰ増加の抑制はβ-adrenergic receptor或はadenyl cyclaseの量的質的異常によるものと考えている。かかる研究結果は表皮の増殖分化の制御の面から乾癬の病因～病態解明の上に重要な一頁を加えたものと評価できる。