



Title	Human Genital Melanocytes as Androgen Target Cells
Author(s)	田所, 丈嗣
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41059
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	田所 丈嗣
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 13999 号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Human Genital Melanocytes as Androgen Target Cells (男性ホルモン標的細胞としてのヒト外陰部メラノサイト)
論文審査委員	(主査) 教授 吉川 邦彦 (副査) 教授 谷口 直之 教授 奥山 明彦

論文内容の要旨

【目的】

思春期や妊娠中に外陰部や乳暈等の皮膚の特定の部位の色素沈着が増強することはよく知られている。また、太田母班やベッカー母班等のメラノサイト系の母班が思春期に発症することも知られているが、その正確なメカニズムは明らかではない。 α -MSHやACTHは皮膚の色素沈着を誘導するが、思春期にこれらのホルモンの血清値は上昇しない。この時期、性ホルモンの血清レベルは劇的に変化するが、女性ホルモンに関しては正常ヒトメラノサイトに影響を及ぼすことは明らかにされているものの、そのレセプターの存在については議論がある。1938年に人体に男性ホルモンを注射すると皮膚色素沈着の増強をみたという報告以来 *in vitro* でのメラノサイトへの男性ホルモンの影響に関する報告はない。そこで、ヒト外陰部メラノサイトの男性ホルモン標的細胞としての性格の有無を検討し、男性ホルモンがチロジナーゼ活性に及ぼす影響を調べた。

【方法ならびに成績】

MCDB153培地にて培養した4から6継代目のヒト外陰部メラノサイトを用いた。モノ及びポリクロナール抗アンドロゲンレセプター抗体を用い免疫組織染色を行い、核内に男性ホルモンレセプターを確認した。次に、トリチュウムラベルしたテストステロンを加えた後に培地を回収し、薄層及び高速液体クロマトグラフィーを用いて代謝産物を解析した。テストステロンは他の産物に比べ、優位により強力な男性ホルモンであるダイハイドロテストステロンに代謝され、 17β -ヒドロキシステロイドデハイドロゲナーゼに対する 5α -レダクターゼの比率は高値であった。また、RT-PCR法にてアンドロゲンレセプター及び 5α -レダクターゼ type1のmRNAの発現を確認したが、 5α -レダクターゼ type2mRNAの発現は認めなかった。これらのmRNAの発現は男性ホルモンや抗男性ホルモンの影響を受けなかった。L-dopaを基質として490nmのODよりチロジナーゼ活性を測定したところ、男性ホルモンによりチロジナーゼ活性は有意差を持って上昇し、抗男性ホルモンにより減少した。しかしながら、ノザンハイブリダイゼーションでは男性ホルモンによるチロジナーゼ mRNAの発現への影響は認めなかった。

【総括】

ヒト外陰部メラノサイトは男性ホルモン標的細胞としての性格を有することが明らかとなった。典型的な男性ホルモン標的細胞である前立腺、精嚢、脂腺、髭毛乳頭細胞等と同様に核内に男性ホルモンレセプターが存在し、テスト

ステロンに対する 5α 還元能と 17β 酸化能の比は男性ホルモン標的細胞である髭毛乳頭細胞と同様であった。男性表現型の発現に必須とされる 5α -レダクターゼ type 2m RNA の発現は確認できなかったが、皮脂腺では type 1 優位であり、ある種の細胞では type 1 が男性ホルモン作用に寄与している可能性がある。また、ヒト外陰部メラノサイトにおいては男性ホルモンはアンドロゲンレセプター及び 5α -レダクターゼ type 1 の mRNA の発現を制御していないと考えられる。男性ホルモンによりチロジナーゼ活性は上昇し、この効果は抗男性ホルモンにより抑制されることより、男性ホルモンはチロジナーゼ活性に対してアンドロゲンレセプターを介する作用を及ぼしていると考えられる。しかしながら、チロジナーゼ mRNA の発現は男性ホルモンにより影響を受けないことから、転写後修飾である可能性が考えられる。男性ホルモン以外にもヒト皮膚の色素増強に関係する因子が報告されており、 α -MSH や ACTH はメラノコルチンレセプターと結合し、これを活性化することで *in vitro* でヒトメラノサイトの増殖とメラニン産生を促進する。ヒト皮膚では proopiomelanocortin (POMC) やこれ由来のペプチドが発現しているものの、思春期に ACTH の血清値は増加せず、POMC が局所で上昇するかどうかは不明である。LH や FSH は思春期にその血清値は上昇するが、メラノサイトに対する影響は明らかではない。成長ホルモンは直接または IGF-1 を介して間接にヒトメラノサイトの増殖に影響すると考えられている。成長ホルモンレセプターと IGF-1 の mRNA の発現がヒトメラノサイトで確認されており、成長ホルモン投与中の子どもの色素性母斑が急速に拡大した報告もある。結論として、ヒト外陰部メラノサイトは男性ホルモン標的細胞であり、また、思春期において男性ホルモンによりチロジナーゼ活性が上昇する。従って、男性ホルモンは、成長ホルモン/IGF-1 や POMC/POMC 由来ペプチドなどの他のホルモンと共に思春期における男性ホルモン感受性皮膚の色素沈着に影響を及ぼしていると思われる。

論文審査の結果の要旨

性成熟、妊娠に際して体の特定の部位の色素が増強することはよく知られた現象であるが、その理由は未だ解明されていない。本研究はヒト外陰部から培養したメラノサイトを用いて男性ホルモンの影響を *in vitro* において検討したものである。モノ及びポリクローナル抗アンドロゲン抗体を用いた免疫組織染色により、メラノサイトの核内にアンドロゲンレセプターの存在を確認した。また、 $[^3\text{H}]$ テストステロンの代謝より、薄層並びに高速液体クロマトグラフィーを用いてテストステロンをダイハイドロテストステロンへ代謝する酵素である 5α -レダクターゼ活性が高値であることを示し、他の代謝産物より優位により強力な男性ホルモンであるダイハイドロテストステロンへと代謝していることを証明した。アンドロゲンレセプター及び 5α -レダクターゼ type 1 の mRNA の発現は RT-PCR 法により確認し、これらの mRNA の発現は男性ホルモンによる制御を受けないことを示した。また、L-ドーパを基質としたチロジナーゼ活性は男性ホルモンにより上昇し、この効果は抗男性ホルモンにより抑制されることから、男性ホルモンがアンドロゲンレセプターを介してメラノサイトに影響を及ぼしていることを明らかにした。しかし、DIG ラベルしたチロジナーゼの PCR 産物をプローブとしたノザーンハイブリダイゼーションではチロジナーゼ mRNA の発現が男性ホルモンによる影響を受けないことを示し、転写後修飾あるいはその他の因子により作用している可能性を示した。思春期における皮膚特定部位の生理的色素沈着に男性ホルモンが寄与していることを明らかにした研究として学位に値するものと認める。