



大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2024年8月7日
大阪公立大学

真皮線維芽細胞における MMP2 の過剰発現が メラノサイトの消失に関与

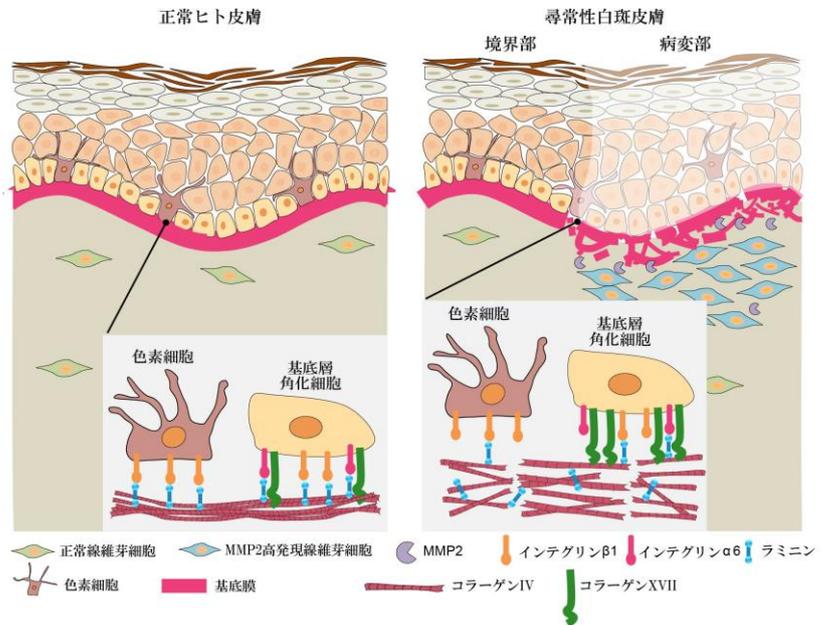
<ポイント>

- ◇脱色素斑の皮膚の基底膜^{*1}では、形態異常および構造異常が起きていることが判明。
- ◇真皮線維芽細胞^{*2}におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ 2 (MMP2)^{*3} の過剰発現が基底膜を破壊し、メラノサイト (色素細胞)^{*4} の消失を引き起こすことが判明。

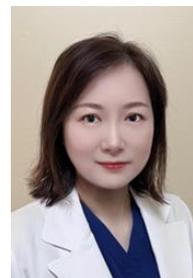
<概要>

大阪公立大学大学院医学研究科色素異常症治療開発共同研究部門の片山 一朗特任教授、楊伶俐特任准教授らの研究グループは、尋常性白斑の皮膚において、基底膜の構造および構成分子の変化を分析した結果、基底膜に形態異常および構造異常が起きていることを確認しました。また、コラーゲンなどを作り出す真皮線維芽細胞におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ 2 (MMP2) という酵素の過剰発現が、基底膜を破壊しメラノサイトの消失を引き起こしていること、さらに、白斑におけるメラノサイトの消失は、基底膜を構成するラミニン^{*5}や4型コラーゲン^{*6}とメラノサイトとの結合が弱くなることに主に関与していることを解明しました。

本研究成果は、2024年7月11日に国際学術誌「The Journal of Pathology」にオンライン掲載されました。



今回の研究を通じて、尋常性白斑の原因の一端を明らかにすることができ、新しい治療法を見つけるための重要な手がかりを得ることができました。多くの患者さんに希望を届けることができるよう、今後も研究を続けていきます。



楊 伶俐特任准教授

<研究の背景>

尋常性白斑は皮膚の色素がなくなる病気で、世界中で多くの方が悩んでいます。しかし、なぜメラノサイトが消えるのか、その原因はまだはっきり分かっていません。これまでにいくつかの仮説がありましたが、どれも充分には説明できませんでした。

<研究の内容>

基底膜という皮膚の構造に注目し、その異常が尋常性白斑の原因の一つであるかについて、尋常性白斑患者の皮膚を調べました。まず、電子顕微鏡で皮膚の微小構造を観察したところ、尋常性白斑の皮膚では、基底膜が分枝し、多層化しているという異常を確認しました。また、免疫蛍光染色^{*7}という技術を用いて、ヒト皮膚の真皮線維芽細胞におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ 2 (MMP2) という酵素の発現が顕著に増加していることを発見しました。そこで、MMP2 が基底膜にどのような影響を与えるかを調べるために、MMP2 を過剰発現させた線維芽細胞と通常の線維芽細胞を使用した 3D 皮膚モデルを作成しました。その結果、MMP2 を過剰発現させた線維芽細胞を使用したモデルでは、基底膜が破壊され、メラノサイトが消失したことが分かりました。また、免疫蛍光染色を用いて皮膚におけるメラノサイトの分布と基底膜の状態を調べたところ、正常な皮膚ではメラノサイトが基底膜にしっかりと接着しているのに対し、尋常性白斑の皮膚ではメラノサイトが基底膜から離れて浮遊していることが確認できました。さらに、免疫電顕手法^{*8}を用いて検討したところ、ラミニンや 4 型コラーゲンとメラノサイトの結合が弱くなっていることが分かりました。最後に、MMP2 を過剰に発現させた線維芽細胞のマウス皮内投与により、基底膜破壊と、色素細胞が消失する現象を再現しました。その後、MMP2 を抑制する薬剤投与により、色素細胞の回復、皮膚色の改善が認められました。これらの結果より、MMP2 による基底膜構造のリモデリング^{*9}は、白斑の発症に重要であることが世界で初めて明らかになりました。

<期待される効果・今後の展開>

本研究結果により、尋常性白斑の治療に新しい方法を提供する可能性があります。特に、MMP2 という酵素を抑えることで、色素細胞が再び皮膚に戻ることが期待されます。

<用語解説>

- ※1 基底膜: 表皮と真皮をつなぐ薄い膜のような構造。皮膚の構造と機能を保つ役割がある。
- ※2 真皮線維芽細胞: 真皮層に存在する細胞。コラーゲンやエラスチンなどの皮膚の構造タンパク質を生成する役割がある。
- ※3 マトリックスメタロプロテイナーゼ 2 (MMP2): 細胞の周りの構造を分解する酵素。皮膚の基底膜を分解する働きがある。
- ※4 メラノサイト (色素細胞): 皮膚に色素を供給する細胞。これが減少すると、皮膚に白い斑点ができる。
- ※5 ラミニン: 基底膜に存在する重要なタンパク質。細胞の構造を支え、安定させる役割がある。
- ※6 4 型コラーゲン: 基底膜の主要な構成要素の一つ。構造的な支持を提供する役割がある。
- ※7 免疫蛍光染色: 細胞や組織内の特定のタンパク質や抗原を検出するための実験技術。蛍光標識された抗体を使用し、顕微鏡下で目標物質の位置と量を観察することができる。
- ※8 免疫電顕手法: 免疫標識と電子顕微鏡技術を組み合わせた高解像度のイメージング方法。超微細構造レベルで特定のタンパク質や抗原の分布を正確に観察することができる。
- ※9 リモデリング: 組織や臓器が構造的に調整され、再構築されるプロセス。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 The Journal of Pathology

【論文名】 Disorganisation of basement membrane zone architecture impairs melanocyte residence in vitiligo

【著者】 Fei Yang, Lingli Yang, Yasutaka Kuroda, Sylvia Lai, Yoshito Takahashi, Tetsuya Sayo, Takeshi Namiki, Kimiko Nakajima, Shigetoshi Sano, Shintaro Inoue, Daisuke Tsuruta, Ichiro Katayama

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1002/path.6321>

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科
特任准教授 楊 伶俐 (よう れいり)
TEL : 06-6556-7618
E-mail : yang.lingli@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課
担当 : 谷
TEL : 06-6605-3411
E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp