

研究課題名：

日本人モデルマウスを使用したロドデノール誘発性脱色素斑のモデル動物作成と最適な治療法の確立

山形大学医学部皮膚科学講座

鈴木民夫・阿部優子

我々が独自に開発した日本人皮膚モデルマウス（hk14-SCF Tg+ HRM）を使用して、ロドデノール誘発性脱色素斑（RD脱色素斑）を再現したモデル動物を作成し、RD脱色素斑の病態解明と有効な治療法について検証した。

野生型のマウスでは体幹皮膚の表皮にメラノサイトが存在していないため、脱色素斑の研究には不向きである。そこで、我々は表皮基底層にヒトの皮膚と同様な割合でメラノサイトが存在し、さらに体毛の無いマウスを作製した（日本人皮膚モデルマウス；hk14-SCF Tg+ HRM）。そして、30% RD溶液をマウスの背部に毎日外用して、RD脱色素斑モデルマウスを作成した。脱色素斑はまだら様であり、RD脱色素斑患者の皮疹と極めて類似していた（**図1A-D**参照）。

まず、それぞれのマウスの脱色素斑部より皮膚生検を行い、フォンタナ・マッソン染色をしたところ、メラニンがほぼ消失していた。抗メラニンA抗体による免疫組織染色では、表皮基底層のメラノサイトの減少・消失が認められた（**図1E-H**参照）。これらの所見はRD脱色素斑患者にみられた所見とほぼ同様であった。そこで、メラノサイトの数を測定したところ、**図2**に示すようにRD溶液塗布7日目には、多くのメラノサイトが表皮から減少・消失していた。一方、チロシナーゼ活性がないアルビノマウスを用いて同様な処置を行なったところ、表皮メラノサイトの減少は認められなかった。以上の結果より、ロドデノールによるメラノサイトへの細胞毒性はチロシナーゼ依存性であることが、*in vivo*の系でも明らかにできた。

電子顕微鏡で観察したところ、以下の所見が得られた。①オートファゴソーム、オートリソソームの出現、小胞体の間隙の拡大など小胞体ストレスを示唆する所見がみられた。②細胞質に空胞を充満させたオートファジー細胞死の像やアポトーシスの像も観察された。③RD塗布後7日目にはケラチノサイト内のメラノソームが減少していた。

治療法について検証した。まず、タクロリムス軟膏をRD脱色素斑部に外用したところ、観察期間の7週間では、明らかな色素再生増強効果は認められなかった。次に紫外線照射による効果を調べた。その結果、**図3**に示すようにUVB照射により色素再生がより増強されていることが確認できた。以上の結果より、紫外線治療は有効な治療法になりうると考えられた。

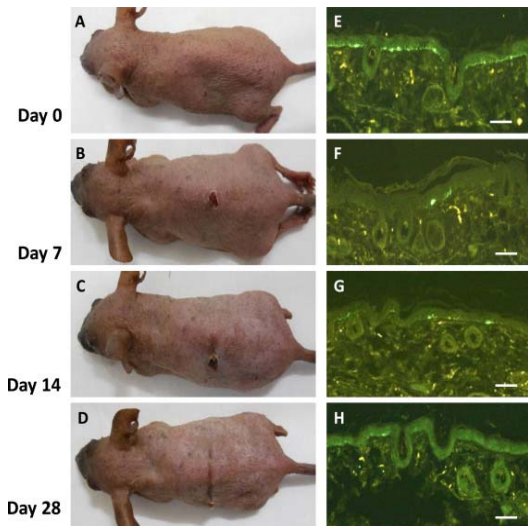


図 1. A-D : 外用前の日本人皮膚モデルマウス。マウスの皮膚は日本人の皮膚によく似ている (Day0)。外用開始して 14 日目以降では、脱色素斑が明らかになっている。E-H : 抗melan-A 抗体で染色した結果。0 日目に比べ 7 日目以降は明らかにメラノサイトの数が減っている。

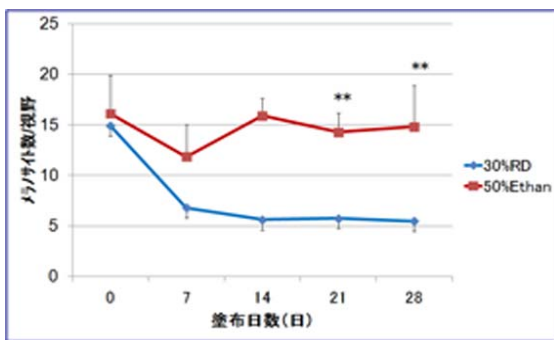


図 2. 30%RD塗布によるメラノサイト数の変化。30%ロドデノール外用により、7日目よりメラノサイトが有意に減少している。

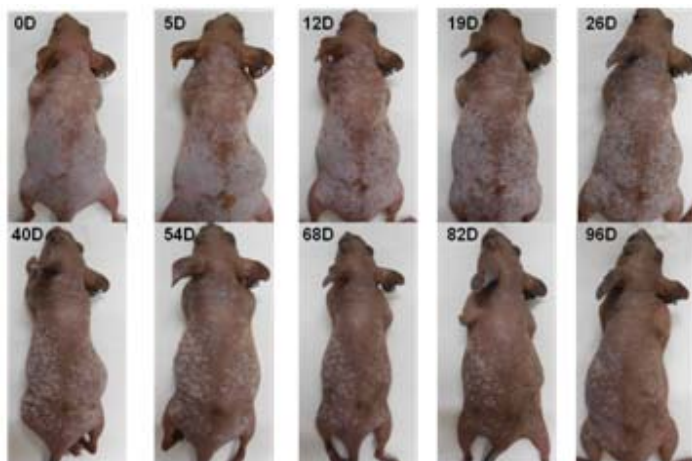


図 3. ロドデノール脱色素斑部位の UVB 照射による色素再生増強効果。各マウスの背中左半分にサンスクリーンクリームを外用した上で全体に UVB (25mJ、週 5 回) を照射した。左背部に比べ、右背部に色素再生が促進していることが明らかである。