

【背景】

テロメア機能不全に起因する染色体およびゲノムの不安定性が、発癌に重要な役割を果たすことが知られている。日光角化症（actinic keratosis : AK）と AK 周辺非病変におけるテロメア短縮について検討するために、AK 周辺非病変表皮と AK を伴わない露光および非露光表皮さらに AK 病変部位表皮自体の基底細胞、傍基底細胞、基底上細胞のテロメア長を、定量的蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (quantitative fluorescence in situ hybridization : Q-FISH) 法とオリジナルソフトウェア「Tissue Telo」を用いて測定した。

【目的】

日光角化症は高齢者の主に露光部に生じる前癌病変であり、紫外線により基底層を中心にケラチノサイトが異常角化をきたし、表皮内で異型細胞が増殖する表皮内有棘細胞癌の早期段階とも捉えられている。一方、テロメアは染色体末端に存在し、細胞分裂ごとに短縮する。テロメアの短縮は染色体の不安定性を増加させ、癌の発生や老化と関連があると言われている。本研究は日光角化症、その発生母地、正常皮膚のテロメア長を測ることにより、日光曝露によるテロメア短縮への影響を明らかにすることを目的とする。

【対象と方法】

本研究では、獨協医科大学皮膚科に保存されている患者ファイルを調査し、2011 年以降のデータをもとに、背部 (n = 11)、胸部 (n = 2)、腹部 (n = 1)、または大腿部 (n = 1) の良性腫瘍 (表皮嚢胞 (n = 12) または母斑細胞性母斑 (n = 3)) を有する症例 15 例 (男性 6 例、女性 9 例、年齢 62~77 歳、平均 69.3 歳) からなる日光非曝露対照群、顔面 (n = 10) または頸部 (n = 4) の良性腫瘍 (表皮嚢胞 (n = 7) または母斑細胞性母斑 (n = 6)) を有する症例 13 例 (男性 8 例、女性 5 例、年齢 61~96 歳、平均 72.1 歳) からなる日光曝露対照群、および顔面 (n = 17) または手背部 (n = 1) に AK を有する症例 18 例 (男性 7 例、女 11 例、年齢 54~94 歳、平均 78.0 歳) の AK 病変群と AK 周辺非病変群の 4 群を設定した。

日光非曝露対照群、日光曝露対照群、AK 周辺非病変群、および AK 病変部におけるテロメア長を Q-FISH 法と Tissue Telo を用いて測定した。また、異型性を示さない表皮の下部に存在する線維芽細胞のテロメア長も測定した。

本研究は、獨協医科大学倫理委員会、東京都老人総合研究所倫理委員会による承認を得た。

統計解析は t-検定を用いて、4 種類の細胞の NTCR (normalized telomere:centromere ratios : NTCR) 値を、3 つのサンプル群の対応する細胞の NTCR 値と比較した。すべての比較において、 $p < 0.05$ を有意差ありとみなした。

【結果】

1) H&E 切片

日光変性と上皮萎縮は、日光曝露された皮膚、AK 周辺非病変群、及び AK 病変皮膚で

顕著に認められた。両対照群と AK 周辺非病変群において異型変化は認められなかった。

2) 各組織群における基底細胞、傍基底細胞、基底上細胞の NTCR の比較

日光非曝露対照群、日光曝露対照群および AK 周辺非病変群の、基底細胞の NTCR 値は 3 種類の細胞種の中で最も高い値を示すことはなかった。

3) 日光非曝露群、日光曝露群、AK 背景群における 3 種類の表皮細胞間の比較

日光非曝露群における基底細胞の NTCR 値は、日光曝露群 ($p = 0.049$) および AK 周辺非病変群 ($p = 0.020$) と比較して有意に高かった。日光非曝露群の基底細胞 ($p = 0.020$)、傍基底細胞 ($p = 0.008$)、および基底上細胞 ($p = 0.032$) の NTCR 値は、AK 背景群の対応する細胞と比較して、いずれも有意に高い値を示した。一方、日光曝露群の基底細胞 ($p = 0.335$)、傍基底細胞 ($p = 0.053$)、および基底上細胞 ($p = 0.080$) の NTCR 値は、背景群の対応する細胞と比較して、いずれも有意差は認められなかった。

4) AK 病変部の 3 種類の細胞と表皮細胞の比較

AK 病変部位の基底細胞 ($p < 0.001$)、傍基底細胞 ($p = 0.001$)、および基底上細胞 ($p = 0.008$) の NTCR 値は、日光非曝露対照群の対応する細胞と比較して、いずれも低値を示した。AK 病変部位の基底細胞 ($p = 0.011$) および傍基底細胞 ($p = 0.013$) の NTCR 値は、日光曝露対照群の対応する細胞と比較して低値を示した。また、AK 病変部位の基底細胞 ($p = 0.025$) の NTCR 値は、AK 周辺非病変群の基底細胞と比較して低値を示した。

5) 線維芽細胞の 3 群間における比較

線維芽細胞の NTCR 値は、AK 群と比較して、日光非曝露対照群 ($p = 0.002$) および日光曝露対照群 ($p = 0.003$) において高値を示した。

【考察】

我々は日光に曝露されている皮膚は曝露されていない皮膚よりも短いテロメアを有していると予想したが、実際に、日光曝露部に多い AK およびその周辺非病変部では、日光非曝露群よりテロメアは短かった。一方、基底細胞、傍基底細胞の日光曝露群と AK 周辺非病変群のテロメア長に有意差は認められなかった。この結果について我々は、検討したサンプル数が少なかつたためであると考えている。また、日光曝露に対する感受性および日光の累積効果に個人差があり、これらの要因がテロメア長に影響を及ぼしている可能性も考えられる。

日光が表皮および真皮において過剰なテロメア短縮を誘導するメカニズムを詳細に明らかにするためには、今後、同一人物において、日光に曝露されている皮膚と曝露されていない皮膚におけるテロメア長とテロメラーゼ活性を測定する必要があると考えられる。

【結論】

今回我々の結果は、日光照射がテロメアの短縮を引き起こし、組織学的異形性がなくとも AK がテロメアの短縮した表皮から生じることを示唆した。