

令和 5 年 11 月 17 日

報道関係者各位

学校法人獨協学園  
獨協医科大学  
(学長 吉田謙一郎)

## 皮膚脂質の多彩な分布様式の可視化に成功 (皮膚疾患の病態解明へ基盤技術を確立)

### ポイント

- ・ 質量分析による分子イメージング法を活用して皮膚組織を解析し、皮膚の脂質分子のそれぞれが角層や表皮、真皮などに特有の分布パターンで存在している様子を画像化することに成功しました。
- ・ 表皮の分化やバリア機能に関わる代表的な皮膚脂質の同定と可視化に成功しました。
- ・ この技術によって、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患において脂質群がどのように変化しているかを調べることで、病態の解明や創薬開発ターゲットの発見につながる事が期待されます。

### 要旨

皮膚には多くの種類の脂質分子が存在して皮膚健康の維持に重要な働きをしており、その変調はアトピー性皮膚炎をはじめ、皮脂欠乏性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、魚鱗癬など様々な皮膚疾患に関与していると考えられています。しかしこれまでは多くの脂質が皮膚のどこにどれくらい存在しているのかを正確に評価する手法がなく、十分に研究が進んでいませんでした。このたび獨協医科大学皮膚科の井川健教授と野老翔雲講師、先端医科学研究センターの小川覚之講師を中心とする研究グループはイメージング質量顕微鏡という最新の技術を活用して皮膚組織の解析を行い、皮膚の脂質分子のそれぞれが角層や表皮、真皮などに特有の分布パターンで存在している様子を画像化することに成功しました。皮膚の表皮は内側から外側へ向かって基底層、有棘層、顆粒層、角質層と分類されますが、組織が規則正しく基底層から角層へと分化していくことで健全な皮膚バリアが形成されます。今回イメージングに成功した脂質群はこの組織の分化過程や皮膚バリア機能の形成と密接に関連しているため、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患においてどのように変化しているかを分子イメージング技術で明らかにすることによって、病態解明や創薬治療ターゲットの発見につながる事が期待されます。

本研究の成果は皮膚科領域において世界でも権威のある国際誌 *Journal of European academy of Dermatology Venereology* に掲載されました。

### 論文発表情報

論文タイトル：**High-resolution mass spectrometry imaging reveals skin lipid changes and the cholesterol sulfate cycle during keratinization**

著者：野老翔雲<sup>1</sup>、小川覚之<sup>2</sup>、林周次郎<sup>1</sup>、井川健<sup>1</sup>

所属：<sup>1</sup>獨協医大・皮膚科学講座、<sup>2</sup>獨協医大・先端医科学研究センター

公表雑誌：*Journal of European academy of Dermatology Venereology*

雑誌 URL：<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/14683083>

論文公開日：2023 年 11 月 1 日（オンライン版）

## 背景

皮膚は表皮、真皮、皮下組織からなり、表皮はさらに内側から基底層、有棘層、顆粒層、角質層の4層に分けられます（図1左）。表皮が規則正しく基底層から角質層へ分化していくことで健全な皮膚が形成されます。皮膚脂質も皮膚の分化や皮膚バリア機能に大変重要な役割を担っていることが想定されていますが、十分に解明されていません。アトピー性皮膚炎の病態の中心は皮膚バリア障害とType2炎症ですが、皮膚バリア障害の原因としてはフィラグリン蛋白の低下やセラミドの減少が報告されています。アトピー性皮膚炎以外にも皮脂欠乏性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、魚鱗癬など様々な皮膚疾患の病態に脂質が関与していますが、研究手法も限られており研究が十分に進んでいません。イメージング質量顕微鏡法は1回の測定で数百から数千の分子情報を得ることができる先端技術で、non-targetな分子探索や解析が可能です（図2A）。今回我々はイメージング質量顕微鏡で包括的・網羅的な皮膚脂質の探索を試み、沢山の脂質を同定し画像化に成功しました（図1右、図2B）。今後アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患群でこれらの脂質群が質的、量的にどのように変化しているのか調べることで病態解明や新規治療薬の開発が進むことが期待されます。

## 基本情報

### ・何が分かっていなかったか

これまで皮膚の角層や（生）表皮で皮膚脂質の種類や量が異なることが指摘されてきましたが、従来の方法ではそれぞれの層内や（角）層と（生表皮）層の境界部で皮膚脂質がどのように変化しているのか詳細な位置までを調べるのが困難でした。

### ・研究グループは何をしたか

今回研究グループは、イメージング質量顕微鏡という技術によって、高解像度の空間分解能（5μm）で皮膚を解析し、表皮と真皮における皮膚脂質を同定し、その局在の変化を画像化することに成功しました。そして皮膚脂質の網羅的な探索を行い、皮膚脂質群の同定と画像化に成功しました。その結果、脂質分子はそれぞれ皮膚組織の機能と対応した明確な局在パターンを示し、互いの脂質分布が密接に連携することで皮膚バリアの恒常性が維持されている可能性を示唆していました。今後脂質異常が関与するアトピー性皮膚炎や皮脂欠乏性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、魚鱗癬などの皮膚疾患群における皮膚脂質群の質的、量的な変化を調べることによって、疾患の原因や病態の解明、新規治療薬の開発が進むことが期待されます。

## 皮膚脂質の多彩な分布様式

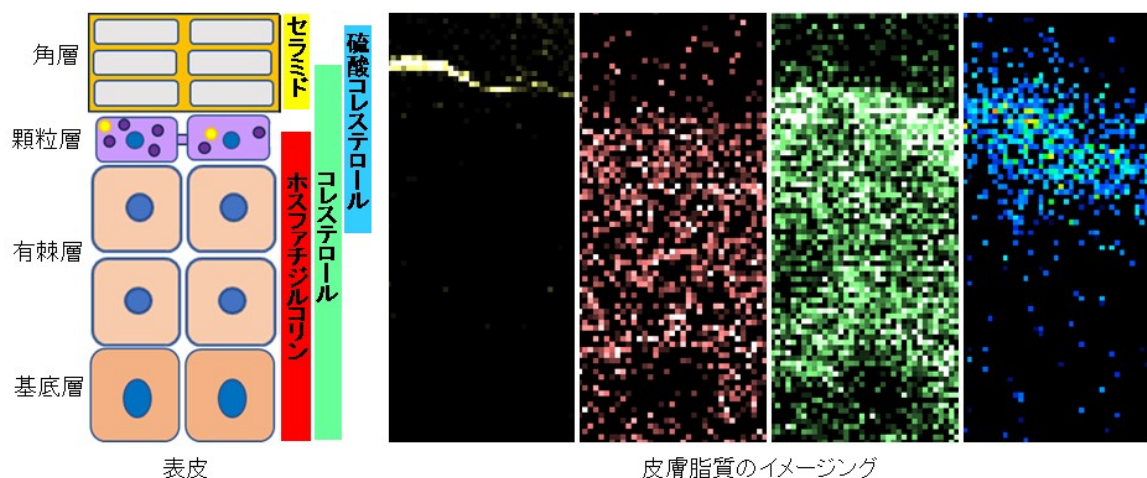


図1：表皮は4層から構成される（図1左）。代表的な脂質分子4種類の局在イメージング。それぞれの物質に対応する色で示した（図1右）。

### わかったこと（図1の説明）

1. スフィンゴ脂質（セラミド他）（図1：黄色）は基底層から顆粒層までの層にはほとんど存在せず、角層に局限していました。セラミドは皮膚のバリア機能や潤いに変重要な細胞間脂質です。
2. コレステロール（図1：緑色）は表皮全体、そして真皮にも分布しますが、顆粒層や角質内側で特に豊富でした。これは顆粒層や角質層で減弱、消失するリン脂質と対照的でした。コレステロールは表皮の分化や細胞膜構造の安定化に重要と考えられています。
3. ホスファチジルコリン（リン脂質）（図1：赤色）は（生）表皮で多く、顆粒層で減弱、角層で消失していました。細胞膜の二重脂質構造ではリン脂質が豊富でホスファチジルコリンが最多ですが、角層では細胞膜が蛋白質でできた周辺帯に移行するために消失したと考えられます。
4. 硫酸コレステロール（図1：青色）は表皮上層に分布し、顆粒層で最も多くなり、その後角層で減少していました。表皮ではコレステロールが硫酸化されて硫酸コレステロールとなり、そして角層では脱硫酸化されて再びコレステロールに戻ることが報告されています。硫酸コレステロールは角層では細胞間の接着に関与することが報告されています。本研究で示した分子局在像はこれまで示唆されてきた脂質分子の機能を位置情報によって良く裏付けるものでした。

### 今後への期待

本研究によって様々な皮膚脂質群のイメージングと同定に成功しました。これらの脂質群が皮膚の分化/角化過程でどのような役割や機能を持ち、これらの質的、量的な異常がどのような皮膚疾患と関連しているのか、既に本研究を基盤としてさらなる研究が進められています。それによって様々な皮膚疾患の病態解明や、創薬開発ターゲットの発見が期待されています

### お問い合わせ先：

#### （このプレスリリースに関するお問い合わせ）

獨協医科大学・企画広報部 電話：0282-87-2107

#### （研究内容に関するお問い合わせ）

・研究結果の解釈・臨床応用について

獨協医科大学・皮膚科学講座

電話：0282-86-1111（内線 ）

教授 井川 健（E-mail: [k.igawa.derm@tmd.ac.jp](mailto:k.igawa.derm@tmd.ac.jp)）

講師 野老 翔雲（E-mail: [s-tokoro@dokkyomed.ac.jp](mailto:s-tokoro@dokkyomed.ac.jp)）

・研究手法について

同 先端医科学研究センター 電話：0282-86-1111（内線 8128）

講師 小川 寛之（E-mail: [t-ogawa700@dokkyomed.ac.jp](mailto:t-ogawa700@dokkyomed.ac.jp)）

(補足) 図2：本研究の方法・結果の詳細。

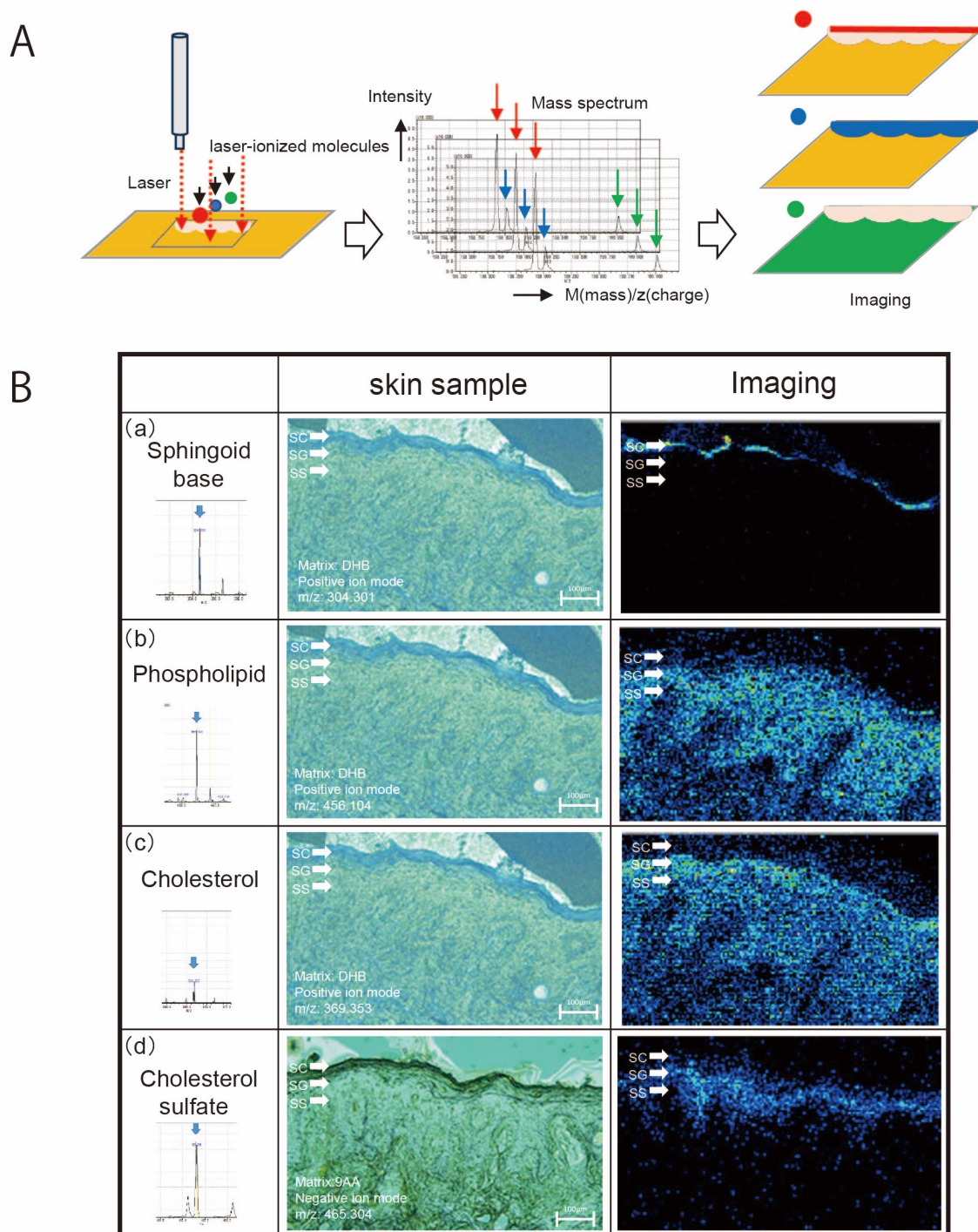


図2 A：質量分析イメージング法の流れ。特殊な処理をした皮膚表面にレーザーを照射しながら組織上を走査し、それぞれの場所でイオン化した分子を質量ごとにイメージング像を得る。図2 B：本研究により得た皮膚脂質の局在イメージング像。皮膚の光学顕微鏡像（図2 B 左）と質量分析イメージング像（図2 B 右）を示す。上からスフィンゴ脂質（セラミド他）、ホスファチジルコリン（リン脂質）、コレステロール、硫酸コレステロールを示す。