

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2009

課題番号：18591259

研究課題名 (和文) 尋常性乾癬の病態におけるケミカルメディエーターの役割とその治療への応用

研究課題名 (英文) The roles of chemical mediators in the pathogenesis of psoriasis vulgaris and their therapeutical application

研究代表者

神田 奈緒子 (KANDA NAOKO)

帝京大学・医学部・准教授

研究者番号：50260493

研究分野：医歯薬学

科研究費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：尋常性乾癬, ケミカルメディエーター, ケラチノサイト

## 1. 研究計画の概要

(1) 目的：尋常性乾癬は、皮膚の自己免疫性炎症性角化症である。本疾患の発症には、表皮ケラチノサイトの過剰増殖、分化異常、病変部の皮膚に浸潤するT細胞の Th1, Th17 サイトカインの過剰産生、マクロファージ、樹状細胞の炎症性サイトカインの過剰産生、表皮ケラチノサイトのケモカイン、サイトカイン、サイトケラチンの産生異常、好中球の表皮内浸潤や真皮の血管、知覚神経の過剰増殖等、種々の異常な生体反応が関与している。Histamine, prostaglandin E2, leukotriene B<sub>4</sub>, substance P, calcitonin gene-related peptide 等のケミカルメディエーターは、尋常性乾癬の皮膚病変で検出されており、その病態を調節している可能性がある。本研究では、尋常性乾癬の病態に関わる種々の生体反応を、各種ケミカルメディエーターが促進あるいは抑制するかを検討し、またその作用機序を解明する。さらに、これらケミカルメディエーターの receptor antagonist あるいは agonist が尋常性乾癬の治療に有用であるか否かを検討する。

(2) 内容：①ケラチノサイト、炎症細胞における各種ケミカルメディエーターのレセプター発現②ケラチノサイトの増殖、アポトーシス③ケラチノサイトの自己成長因子産生④ケラチノサイトの炎症性・抗炎症性サイトカイン、ケモカイン、血管・神経増殖因子産生に対するケミカルメディエーターの作用を検討する

## 2. 研究の進捗状況

(1) ヒトケラチノサイトはケミカルケミカルメディエーターのレセプターとして long form prolactin receptor, leukotriene B<sub>4</sub>

receptor (BLT1, BLT2), leptin receptor (Ob-Rb) を発現していることが判明した。

(2) Prolactin は脳下垂体より分泌されるが、皮膚の汗腺、表皮細胞にも発現されている。Prolactin はケラチノサイトにおいて、IFN- $\gamma$  と協調し、JAK2/STAT1 および MEK/ERK シグナルを誘導して転写因子 NF- $\kappa$ B, STAT1, IRF-1 を活性化し、CXCL9, CXCL10, CXCL11 の産生を促進した。Prolactin はこれらのケモカイン産生を介して尋常性乾癬病変部への type 1 T 細胞の浸潤を誘導すると考えられる。

(3) 脂質メディエーター leukotriene B<sub>4</sub> は好中球、肥満細胞、マクロファージなどから放出される。Leukotriene B<sub>4</sub> はケラチノサイトにおいて、シグナル伝達経路 BLT1 receptor/G<sub>i/o</sub>/PI3K/ERK を誘導することにより、TNF- $\alpha$  と協調して NF- $\kappa$ B を活性化し、CCL27 の産生を促進した。Leukotriene B<sub>4</sub> は CCL27 産生を介して乾癬病変部への memory T 細胞の浸潤を誘導すると考えられる。

(4) Leptin は脂肪組織から放出されるが、皮膚では表皮細胞、血管内皮細胞、汗腺などでも発現されている。leptin はケラチノサイトにおいて、JAK2, p38 MAPK を活性化することにより、IL-1 $\beta$  と協調して STAT1, STAT3 を活性化し、抗菌ペプチド human  $\beta$ -defensin-2 の産生を促進した。Leptin は皮膚において、human  $\beta$ -defensin-2 産生を介して抗菌活性を増強するのみならず、表皮細胞の増殖、血管新生、Th17 細胞の浸潤を促進し、尋常性乾癬の進展を促すと考えられる。

## 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

当初の計画通り、ケラチノサイトにおける各

種ケミカルメディエーターのレセプターを同定し、それらのケラチノサイトに対する炎症促進作用およびその機序を解明できている。

#### 4. 今後の研究の推進方策

(1) ケラチノサイトにおいて、他のケミカルメディエーター (histamine, prostaglandin E2, substance P, calcitonin gene-related peptide 等) のレセプター発現を検討し、またそれらメディエーターの炎症性・抗炎症性サイトカイン、ケモカイン産生に対する作用を検討する。

(2) 各種ケミカルメディエーターのケラチノサイトの増殖、アポトーシス、血管・神経増殖因子産生に対するケミカルメディエーターの作用を検討する

(3) T細胞、マクロファージ、樹状細胞における各種ケミカルメディエーターのレセプター発現およびサイトカイン、ケモカイン産生、増殖、アポトーシスに対する作用を検討する。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ①. Kanda, N., Watanabe, S. Leptin enhances human  $\beta$ -defensin-2 production in human keratinocytes. *Endocrinology* 149(10):5189-5198, 2008 査読有
- ②. 神田奈緒子: ヒスタミンによる表皮からのサイトカイン・ケモカイン産生誘導  
臨床免疫・アレルギー科 47(3):372-377, 2007 査読無
- ③. Kanda, N., Watanabe, S. Histamine enhances the production of human  $\beta$ -defensin-2 in human keratinocytes. *Am J Physiol-Cell Physiol* 293(6):C1916-C1923, 2007 査読有
- ④. Kanda, N., Watanabe, S. Leukotriene B<sub>4</sub> enhances tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced CCL27 production in human keratinocytes. *Clin Exp Allergy* 37(7):1074-1082, 2007 査読有
- ⑤. Kanda, N., Watanabe, S. Prolactin Enhances Interferon- $\gamma$ -Induced Production of CXCL9, CXCL10, and CXCL11 in Human Keratinocytes. *Endocrinology* 148(5):2317-2325, 2007 査読有

[学会発表] (計4件)

- ①. 神田奈緒子: 乾癬の病態におけるプロラクチンの役割, 第4回箱根カンファレンス, 2008年8月24日 木更津
- ②. 神田奈緒子: 乾癬とメタボリックシンドローム 第7回皮膚科セミナー 2008年7月17日 東京
- ③. Naoko Kanda, Teruo Shimizu, Yayoi

Tada, Shinichi Watanabe. Prolactin enhances interferon- $\gamma$ -induced production of CXCL9, CXCL10, and CXCL11 in human keratinocytes. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 2007年11月20日, 東京

- ④. Kanda N, Shimizu T, Tada Y, Watanabe S : Leukotriene B<sub>4</sub> enhances tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced CCL27 production in human keratinocytes. The 68th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology. May 9-12, 2007. Los Angeles, USA.