

研究種目：若手研究B  
研究期間：2007年～2008年  
課題番号：19790799  
研究課題名（和文） ループスエリテマトーデスにおける肥満細胞の多機能性の検討  
研究課題名（英文） The multifunction of mast cells in lupus erythematosus.

研究代表者  
吉益 隆 (YOSHIMASU TAKASHI)  
和歌山県立医科大学 医学部 博士研究員  
研究者番号：00364092

## 研究成果の概要：

特発性ループスエリテマトーデスのモデルマウスである MRL/lpr マウスの皮膚病変に多数の CD4,CD8 リンパ球、肥満細胞が浸潤することを免疫組織染色にて確認した。RT-PCR 法にて、2 ヶ月齢から 5 ヶ月齢の MRL/lpr マウスにヒスタミン2レセプター (H2R) が発現していることを確認し、特に真皮に浸潤している肥満細胞に H2R の発現を認め、皮疹発症との関連性を免疫組織学的に証明した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	1800000		1800000
20年度	1200000	360000	1560000
年度			
年度			
年			
度			
総計	3000000	360000	3360000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：ループスエリテマトーデス、肥満細胞、ヒスタミンレセプター

### 1. 研究開始当初の背景

ほぼ20年前に、我々はヒスタミンを分解する酵素（Histamine-N-methyltransferase）が MRL/lpr マウスの皮疹部では著明に低下していることを報告している (Tachibana T et al; Arch Dermatol Res 1985; 278: 57)。我々が作成した薬剤性ループスモデル(T細胞受容体 $\alpha$ 鎖ノックアウトマウスを用いた)と MRL/lpr マウスに共通するのは、皮疹部における多数の肥満細胞と、それらに発現する各種ヒスタミンレセプターであることが、最近の我々の免疫組織学的検討にて判明した。肥満細胞は一般的にはアレルギーを誘導する主因細胞と理解されているが、制御性 T 細胞 (regulatory T 細胞) が産生する IL-9 との共同で、免疫寛容に関与しているとも最近報告されている (Lu L et al: Nature 2006; 442: 997-1002)。

### 2. 研究の目的

多機能性の細胞である肥満細胞がこれらのループスモデルの皮疹発症に関して、どのような意味をもっているのか明らかにする。

### 3. 研究の方法

MRL/lpr の皮疹(5ヶ月齢)について、肥満細胞をトルイジンブルー染色し、免疫組織学的に検討する。また、各種ヒスタミンレセプター (H1R, H2R, H3R) の発現が、それぞれの皮疹部において、肥満細胞由来のものか、CD4,8,25 あるいは MHC クラス II などの免疫担当細胞の浸潤の有無を免疫組織学的に検討する。

### 4. 研究成果

ループスエリテマトーデスの自然発症モデルである MRL/lpr マウス (5ヶ月齢) の皮疹部の真皮において、多数の肥満細胞の浸潤を病理組織で認めた。MRL/lpr マウス (2ヶ月齢) の無疹部には肥満細胞の浸潤は認めなかった。これらの皮疹部における多数の肥満細胞にヒスタミンレセプター 2 (H2R) の発現が、我々の免疫組織学的検討にて確認できた。

### 5. 主な発表論文等

(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)

Takashi Yoshimasu, Nobuo Kanazawa, Naoya Mikita, Fukumi Furukawa: The expression of histamine receptors in skin lesions of MRL/Mp-lpr/lpr mice. The Open Dermatology Journal, (2) 83-86, 2008. 査読あり。

吉益隆、古川福実: 日光によって悪化する皮膚疾患、Monthly Book Derma, 138, 45-48, 2008. 査読なし。

吉益隆、古川福実: 全身性エリテマトーデス、Visual Dermatology, (6) 120-121, 2007. 査読あり。

吉益隆、古川福実: 蕁麻疹と感染症、アレルギー免疫、14: 1412-1416, 2007. 査読なし。

吉実：  
心嚢液貯留を呈した小児強皮症心嚢液貯留  
を呈した小児強皮症、皮膚病診療 29：  
587-590, 2007. 査読あり。

〔学会発表〕(計13件)

三木田直哉、李 洪錦、乾 匡範、池田高  
治、吉益隆、金澤伸雄、古川福実：MRL/lpr  
マウスのエリテマトーデス様皮膚症に対す  
る紫外線 UVA-1 治療の予防的効果の検討。  
日本免疫学会総会・学術集会、2008.12.1-3.  
京都

吉益隆、古川福実、川田 暁：慢性蕁麻疹  
治療に新しいエビデンスー対症的にも予防  
的にも効果をもたらす抗ヒスタミン薬。第  
58 回日本アレルギー学会秋季学術大会、  
2008.11.27-29. 東京

三木田直哉、李 洪錦、池田高治、吉益隆、  
金澤伸雄、古川福実：MRL/lpr マウスのエ  
リテマトーデス様皮膚症に対する紫外線  
UVA-1 治療の予防的効果の検討。第 58 回  
日本アレルギー学会秋季学術大会、  
2008.11.27-29. 東京

吉益隆、古川福実；慢性蕁麻疹に新しいエ  
ビデンスー対照的にも予防的には効果をも  
たらず抗ヒスタミン薬、第38回日本皮膚  
アレルギー、接触皮膚炎学会総会学術大会、  
2008, 11. 8-9. 大阪

吉益隆：そう痒性皮膚疾患に対するエバス  
チンの有効性と安全性の検討。第26回 和  
歌山県皮膚科医会学術講演会、2008.10.18.  
和歌山

Naoya Mikita, Hong-jin Li, Takaharu  
Ikeda, Takashi Yoshimasu, Nobuo  
kanazawa, Fukumi Furukawa: Role of  
dendritic cells on the preventive effect of  
ultraviolet A-1 irradiation on lupus  
erythematosus-like skin lesions of  
MRL/lpr mice. , The 10th International  
Symposium on Dendritic Cells, Oct 1-5,  
2008, Kobe

Naoya Mikita, Takaharu Ikeda, Takashi  
Yoshimasu, Nobuo Kanazawa, Yuki  
Yamamoto, Fukumi Furukawa: The  
preventive effects of ultraviolet A-1  
irradiation on spontaneous skin lesion of  
MRL/lpr mice, 8th Asian Dermatological  
Congress , Oct 1 - 4, 2008, Seoul, Korea

国本佳代、上出康二、木村文子、吉益隆、  
関井浩義：血行再建を試みた結節性多発動  
脈炎の1例。第409回日本皮膚科学会大阪地  
方会、2008.9.20. 和歌山

Takashi Yoshimasu, Fukumi Furukawa:  
Expression of histamine receptors on  
mast cells in lupus skin lesions, 2nd  
International conference on cutaneous  
lupus erythematosus, May 11-13, 2008,  
Kyoto

Fukumi Furukawa, Nobuo Kanazawa,  
Takashi Yoshimasu : The expression of  
histamine receptors in skin lesions of  
MRL/MP-lpr/lpr mice, The 8th  
International Congress on SLE, May  
23-27, 2007., Shanghai, China

Seiko Toyozawa, Tomoo Kishi, Takashi

sclerosis with pericardial effusion,  
Professor E. Carwile LeRoy Memorial  
International Workshop on Scleroderma,  
May 18-20, 2007, Tokyo

Takashi Yoshimasu, Nobuo Kanazawa,  
Fukumi Furukawa : Expression of  
histamine receptors on lupus skin lesions,  
The 68th Annual Meeting of Society for  
Investigative Dermatology, May 9-12,  
2007, Los Angeles, USA

吉益隆、古川福実：ループスの皮疹部と各種  
ヒスタミンレセプターの発現との関与。第32回  
日本研究皮膚科学会学術大会・総会、  
2007.4.18-20. 横浜

〔図書〕(計2件)

吉益隆、古川福実：色素異常症、古川福実  
編著 皮膚科典型アトラス560、日本医事新  
報社、東京、pp. 113-116, 2008

吉益隆：薬剤性エリテマトーデス、「目で見  
るアレルギー性皮膚疾患」、古川福実、片山  
一朗編、南山堂、pp. 168-169, 2007

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉益 隆 (YOSHIMASU TAKASHI)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究  
員

研究者番号：00364092