

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17779

研究課題名(和文)重症薬疹の病態における γ -chain の役割

研究課題名(英文)Significance of gamma-chain in severe cutaneous adverse reactions

研究代表者

渡邊 裕子(國見裕子)(WATANABE, Yuko)

横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号：10567605

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文): Stevens-Johnson症候群(SJS)および中毒性壊死症(TEN)における γ -chain subunitの発現について検討した。発症早期のSJS/TEN患者における血清 γ -chainは、通常の薬疹群と比較して有意に高く、回復期に低下した。また、血清 γ -chainは、SJS/TENの重症度、後遺症、死亡と関連がみられた。SJS/TENの水疱内容液は血清と比較してより γ -chain濃度が高く、またSJS/TEN患者の表皮細胞の発現が増強がみられた。表皮角化細胞を用いた実験にて、可溶性 γ -chainは細胞増殖能、アポトーシス誘導因子に関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SJS/TENは重篤で急速進行性で致死的な皮膚粘膜疾患であるが、診断、病勢、予後を予測するバイオマーカーは確立していない。本研究によって、血清 γ -chain値は病勢、予後を反映することが示され、新たなバイオマーカー候補としての可能性が示唆された。今後はさらに、SJS/TENの病態への関与について研究を行い、治療標的としての可能性を検討する。

研究成果の概要(英文): This study examined the expression of γ -chain subunits in Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic necrolysis (TEN). Serum γ -chain levels in SJS/TEN patients in the early stage of disease onset were significantly higher than those in the general drug eruption group and decreased during the recovery phase. Furthermore, serum γ -chain levels in SJS/TEN patients were correlated with severity of SJS/TEN, sequelae, and death. When comparing serum and blister fluid in the same SJS/TEN patients, blister fluids were found to have higher γ -chain levels than serum. Immunostaining of the skin of SJS/TEN patients showed a significant enhancement of γ -chain expression in epidermal cells. Furthermore, in vitro experiments suggested that soluble γ -chain was involved in cell proliferation and apoptosis-related factors in human epidermal cells.

研究分野：皮膚科

キーワード：重症薬疹 アレルギー バイオマーカー Stevens-Johnson 症候群 中毒性表皮壊死症

1. 研究開始当初の背景

Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS)および中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN)は、高熱とともに粘膜・皮膚にびらんを生じる重篤かつ致死的な疾患である。SJS/TEN の主な発症機序として、薬剤特異的に活性化された細胞障害性 T 細胞が皮膚や他臓器の細胞死を誘導することが知られている。本邦では SJS/TEN の治療ガイドラインが整備されているが、本邦の疫学調査においても TEN の死亡率は依然として高率である。SJS/TEN 患者のなかには、治療により速やかに改善する例がある一方、集学的治療にも関わらず、死亡する例や重篤な眼・肺後遺症を残す例がみられる。そのため、このような予後不良群を層別化できるバイオマーカーが求められている。しかし、現時点で有用な重症化・予後予測マーカーは確立されていない。Common gamma-chain (γ -chain) family cytokine は、 γ -chain subunit を共通の受容体とするサイトカインで、IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 の 6 つのサイトカインが同定されている。 γ -chain subunit は表皮細胞、リンパ球、NK 細胞など様々な細胞に発現しており、graft versus host disease: GVHD や自己免疫疾患への関与が知られている。また、soluble γ c($s\gamma$ -chain)として血液中に存在し、 γ -chain cytokine を抑制系に制御すると報告されている。 γ c cytokine のうち、IL-2、IL-15 は、CTL・NK 細胞の分化・維持、アポトーシス誘導因子の産生増強、抗原提示能の増強といった SJS/TEN の病態形成へ関与が報告されている。

2. 研究の目的

SJS/TEN 患者の臨床的特徴と γ -chain subunit および $s\gamma$ -chain の関連を検討する。

3. 研究の方法

SJS/TEN 患者の血清、水疱液における γ -chain 値を ELISA にて測定し、臨床的特徴との関連を明らかにする。SJS/TEN 患者の皮膚組織における γ -chain subunit 発現を免疫染色で検討する。プライマリーケラチノサイトを用いて、 $s\gamma$ -chain の機能を解析する。

4. 研究成果

SJS: 29 名、TEN: 19 名を対象とした。血清 γ -chain 値は、健常人コントロール患者および播種状紅斑丘疹型・多形紅斑型薬疹患者と比較して SJS/TEN 患者で有意に高く、特に重症な TEN 患者で高値だった。SJS/TEN の臨床的特徴と血清 γ -chain 値の解析では、SJS/TEN の表皮剥離面積、入院期間、重症な粘膜障害といった重症度と正相関することが示された。また、SJS/TEN の転帰として、死亡または重篤な後遺症を残した予後不良群では、予後良好群と比較して血清 γ -chain 値が有意に高値であった。SJS/TEN の治癒期では、発症時と比較して血清 γ -chain 値が有意に低下した。さらに、SJS/TEN のバイオマーカーとして知られている血清グラニューライシンと血清 γ -chain 値の関連を検討したところ、正の相関がみられた。以上より、SJS/TEN 重症度や病勢のバイオマーカーとして有用な可能性が示唆された。SJS/TEN 患者の皮膚組織の免疫染色では健常人と比較して SJS/TEN 患者の表皮では γ -chain subunit が有意に強く発現していることが明らかとなった。さらに、TEN 患者における血清と水疱内容液中の γ -chain 濃度を比較したと

ころ、有意に水疱内容液で高値であった。以上より、 γ -chain は SJS/TEN の表皮壊死の部位で強く発現しており、それが SJS/TEN の病態に関与することが示唆された。in vitro の研究として、プライマリーケラチノサイトを用いて、 γ -chain subunit および IL-2 ファミリーサイトカインの共刺激実験を含む γ -chain subunit の機能実験を行い、アポトーシス因子の発現や細胞増殖能への作用する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yuko Watanabe, Yukie Yamaguchi, Noriko Komitsu, Tomoya Watanabe, Michiko Aihara
2. 発表標題 Expression of serum and skin -chain levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊裕子
2. 発表標題 重症薬疹の重症度に関わる因子の解析
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuko Watanabe, Noriko Ikeda, Yukie Yamaguchi
2. 発表標題 Increased levels of common -chain in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis reflect disease severity
3. 学会等名 First International Societies For Investigative Dermatology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------