

平成 22 年 5 月 30 日現在

研究種目：若手研究（B）
研究期間： 2008～2009
課題番号： 20790806
研究課題名（和文） 細胞外マトリックスがアトピー性皮膚炎の病態形成に果たす役割
研究課題名（英文） The role of extracellular matrix protein in the pathogenesis of atopic dermatitis
研究代表者 白石 裕士（SHIRAISHI HIROSHI） 佐賀大学・医学部・助教 研究者番号： 80452837

研究成果の概要（和文）：アトピー性皮膚炎は、Th2 型の免疫反応と皮膚のバリア機能の異常が複雑に絡み合った慢性炎症性皮膚疾患である。しかしながら、Th2 型の免疫反応で産生される IL-4/IL-13 がどのような分子を誘導して、アトピー性皮膚炎の病態を形成し、炎症を慢性化させるのかはよく分かっていない。本研究では IL-4/IL-13 で誘導される細胞外マトリックスタンパク質である periostin がアトピー性皮膚炎の病態形成に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease characterized by skin barrier impairment and immunologic abnormalities, in which Th2 type responses dominate; however the underlying mechanism remains unclear. In this study, we identified an extracellular matrix protein, periostin, which plays an important role in the pathogenesis of AD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：アレルギー アトピー性皮膚炎 periostin Th2

1. 研究開始当初の背景

アレルギー疾患では Th2 型の炎症反応が中心的な役割を果たすことが知られている。しかしながら Th2 型の免疫反応で産生される IL-4/IL-13 がどのような分子を誘導して、アレルギー疾患の病態を形成し、炎症を慢性化させるのかはよく分かっていない。これまでにマイクロアレイ解析により、IL-4/IL-13

によって誘導される分子の一つとして periostin を同定し、他の細胞外マトリックスタンパク質と相互作用することで気管支喘息における線維化に関与することを見いだしている(J Allergy Clin Immunol 118: 98, 2006)。Periostin はもともと骨芽細胞で同定された、FAS1 ドメインを持つ分泌タンパク質で、癌の転移・浸潤や心筋細胞の再生に関

与していることが報告されている (Cancer Cell 5: 329, 2004; Nat Med 13: 962, 2007)。また、インテグリン分子を受容体として、細胞内に Akt や ERK を介したシグナルを送ることが報告されているが、不明な点が多い。Periostin が IL-4/IL-13 によって強力に発現誘導されることから考えると、様々な Th2 型免疫反応の関与する疾患において何らかの機能を果たしていると考えられる。

2. 研究の目的

本研究課題では、IL-4/IL-13 によって誘導される細胞外マトリックスタンパク質 periostin のアトピー性皮膚炎における役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)アトピー性皮膚炎患者の皮膚組織における periostin の解析

アトピー性皮膚炎患者の皮膚病変部における periostin の発現を、免疫染色により評価した。また表皮肥厚の程度および好酸球浸潤の程度を評価し、periostin の発現量との相関を解析した。

(2)Periostin 欠損マウスを用いた皮膚炎モデルマウスの解析

野生型マウス (Balb/c) および periostin 欠損マウス (Balb/c バックグラウンド) にダニ抽出物を用いて皮膚炎を誘導した。具体的には、マウスの耳介をテープストリッピング後、ダニ抽出物を週 1 回 7 週間塗布することで皮膚炎を誘導した。皮膚炎の評価は、耳介の厚さの測定、組織像を用いて行い、病変部および所属リンパ節から RNA を抽出しサイトカイン等の発現の解析を行った。

4. 研究成果

アトピー性皮膚炎患者の皮膚病変部では、真皮層において periostin が高度に沈着していた。Periostin の主な産生細胞は線維芽細胞と考えられたため、in vitro において、皮膚線維芽細胞を IL-13 で刺激したところ、periostin の発現が顕著に誘導されることを確認した。さらに、皮膚炎病変部における periostin の発現量と表皮肥厚や好酸球浸潤といった病態が非常によく相関することを明らかにし、periostin がアトピー性皮膚炎の病態形成に深く関与していることが示唆された。

そこで病態形成への periostin の関与を調べるために、ダニ抽出物を用いて皮膚炎モデルマウスを作製した。ダニ抽出物の塗布により、Th2 型の免疫反応、表皮肥厚、線維化と

いったアトピー性皮膚炎に特徴的な病態を示すとともに、皮膚炎病変部の真皮において periostin の沈着を認めた。Periostin の沈着は IL-4/IL-13 の下流分子である STAT6 欠損マウスでは見られず、in vivo においても IL-4/IL-13 が periostin の主な誘導因子であると考えられた。Periostin 欠損マウスにダニ抽出物による皮膚炎を誘導したところ、表皮肥厚や線維化が、野生型マウスに比べて顕著に抑制されていた。さらに驚いたことに、Th2 型の免疫反応も抑制されることが明らかとなった。これは Th2 型の免疫反応によって誘導された periostin が、続く Th2 型の免疫反応を促進することによって、炎症の慢性化を促進している可能性を示唆していた。これらの知見からアトピー性皮膚炎の新たな治療戦略を構築できる可能性がある。

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) (全て査読あり)

1. Ito T, Suzuki S, Kanaji S, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Tanaka G, Tamada T, Honjo E, Garcia KC, Kuroki R, Izuhara K. Distinct structural requirements for interleukin-4 (IL-4) and IL-13 binding to the shared IL-13 receptor facilitate cellular tuning of cytokine responsiveness. *J Biol Chem* 284: 24289-96 (2009)
2. Izuhara K, Ohta S, Shiraishi H, Suzuki S, Taniguchi K, Toda S, Tanabe T, Yasuo M, Kubo K, Hoshino T, Aizawa H *Curr Med Chem* 16: 2867-75 (2009)
3. Shiraishi H, Yoshida H, Saeki K, Miura Y, Watanabe S, Ishizaki T, Hashimoto M, Takaesu G, Kobayashi T, Yoshimura A. Prostaglandin E2 is a major soluble factor produced by stromal cells for preventing inflammatory cytokine production from dendritic cells. *Int Immunol* 20: 1219-29 (2008)
4. Izuhara K, Ohta S, Kanaji S, Shiraishi H, Arima K Recent progress in understanding the diversity of the human ov-serpin/clade B serpin family. *Cell Mol Life Sci* 65: 2541-53 (2008)
5. Izuhara K, Kanaji S, Arima K, Ohta S, Shiraishi H. Involvement of cysteine protease inhibitor in the defense mechanism against parasites. *Med Chem* 4: 322-27 (2008)

[学会発表] (計 14 件)

1. Hoshino T, Okamoto M, Kitasato Y, Ohta S, Shiraishi H, Uchida M, Kato S, Oshima K, Izuhara K Enhanced expression of periostin

- in lungs and sera of idiopathic pulmonary fibrosis. 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (Seoul, Korea, 11/14-18/2009)
2. Uchida M, Ohta S, Shiraishi H, Ohshima K, Okamoto M, Hoshino T, Aizawa H, Conway SJ, Izuhara K Periostin plays an important role in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. Allergy and Asthma, Fibrosis Keystone Symposia (Keystone, Colorado, 1/23/2009) Keystone Symposia, Allergy and Asthma, Fibrosis, 2009 Abstract Book 154 (2009)
 3. Matsushita H, Ohta S, Shiraishi H, Izuhara K Inhibitory effects of TLR4 signals on allergic airway inflammation. Allergy and Asthma, Fibrosis, Keystone Symposia (Keystone, Colorado, 1/22/2009) Keystone Symposia, Allergy and Asthma, Fibrosis, 2009 Abstract Book 75 (2009)
 4. 白石裕土, 増岡美穂, 出原賢治 細胞外マトリックスタンパク質ペリオスチンを標的としたアトピー性皮膚炎の治療の試み (シンポジウム) 第 59 回アレルギー学会秋季学術大会(秋田、10/30/2009) アレルギー 58(9, 10): 1113 (2009)
 5. Mauoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Sutoh H, Inagakki N, Furue M, Izuhara K 細胞外マトリックスタンパク質であるペリオスチンはアトピー性皮膚炎の病態形成において重要な役割を果たしている 第 39 回日本免疫学会総会学術集会(大阪、12/2-4/2009)
 6. Ohta S, Matsushita H, Shiraishi H, Suzuki S, Izuhara K Inhibitory effects of TLR4 signaling on allergic airway in inflammation 第 39 回日本免疫学会総会学術集会(大阪、12/2-4/2009)
 7. 太田昭一郎, 白石裕土, 鈴木章一, 柴田瑠美子, 出原賢治 IL-4/IL-13 拮抗剤選択に向けての新規バイオマーカーの開発 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会(岐阜、6/4-6/2009) アレルギー 58(3, 4): 319
 8. Suzuki S, Ito T, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Garcia KC, Izuhara K Distinct structural requirements for IL-4 and IL-13 binding to the shared IL-13 receptor facilitate cellular tuning of cytokine 第 39 回日本免疫学会総会学術集会(大阪、12/4-6/2009)
 9. Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Sutoh H, Inagaki N, Furue M, Izuhara K アトピー性皮膚炎の病態形成における細胞外マトリックスタンパク質ペリオスチンの関与/Involvement of an extracellular matrix protein, periostin, in the pathogenesis of atopic dermatitis. 第 38 回日本免疫学会総会学術総会(12/1/2008) Proceeding of the Japanese Society for Immunology 38: 48 (2008)
 10. 出原賢治, 太田昭一郎, 白石裕土 オーダーメイド医療を目指したアレルギー疾患における病院診断システムの確立 (シンポジウム) 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会(11/28/2008) 臨床病理 56 (補冊): 78 (2008)
 11. 出原賢治, 太田昭一郎, 白石裕土 アレルギー疾患におけるオーダーメイド医療 (シンポジウム) 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会(11/28/2008) 臨床病理 56 (補冊): 84 (2008)
 12. 太田昭一郎, 岡元昌樹, 内田賢, 星野友昭, 白石裕土, 大島孝一, 相澤久道, 出原賢治 特発性間質性肺炎における細胞外マトリックス分子periostin 発現解析の意義 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会(11/28/2008) 臨床病理 56 (補冊): 151 (2008)
 13. 出原賢治, 太田昭一郎, 白石裕土, 松下英友 アレルギー疾患免疫機序からみた一次予防のターゲットの可能性 (シンポジウム) 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会(11/28/2008) アレルギー 57(9, 10): 1274 (2008)
 14. 出原賢治, 白石裕土, 太田昭一郎, 増岡美穂, 内田賢 アレルギー疾患における新規の線維化機序とその重要性 (シンポジウム) 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会(11/28/2008) アレルギー 57(9, 10): 1287 (2008)
- [図書] (計 1 件)
1. Kenji Izuhara, Sachiko Kanaji, Shoichiro Ohta, Hiroshi Shiraishi, Kazuhiko Arima, Noriko Yuyama. Gene expression patterns in asthma. Microarrays in Inflammation 107-114 Birkhauser, Basel, Switzerland (2008)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 6 件)
1. 名称: アトピー性皮膚炎の検出方法及び予防・治療薬のスクリーニング方法
発明者: 出原賢治, 白石裕土 他
権利者: 同上
種類: 特許権
番号: 2009-174692
出願年月日: 2009 年 7 月 27 日
国内外の別: 国内
 2. 名称: 特発性間質性肺炎の検出方法
発明者: 出原賢治, 白石裕土 他
権利者: 同上
種類: 特許権
番号: PCT/JP2009/060567
出願年月日: 2009 年 6 月 3 日
国内外の別: 外国

3. 名称：非特発性間質性肺炎の治療薬のスクリーニング方法

発明者：出原賢治、白石裕士 他

権利者：同上

種類：特許権

番号：2008-324484

出願年月日：2008年12月19日

国内外の別：国内

4. 名称：胆管細胞癌の検出方法および予防・治療剤のスクリーニング方法

発明者：出原賢治、白石裕士 他

権利者：同上

種類：特許権

番号：2008-324484

出願年月日：2008年12月2日

国内外の別：国内

5. 名称：特発性間質性肺炎の検出方法

発明者：出原賢治、白石裕士 他

権利者：同上

種類：特許権

番号：2008-147822

出願年月日：2008年6月5日

国内外の別：国内

○取得状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白石 裕士 (SHIRAIISHI HIROSHI)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：80452837

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

