

機関番号：24701

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21791088

研究課題名（和文） ループスエリテマトーデスの病態解明

研究課題名（英文） Pathomechanism of 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（和文）：

ループスの皮疹部において、肥満細胞の有無がどう関与するかを新たなモデルマウスを用いて検討した。肥満細胞の存在しない *Kit^{W^{sh}}* マウスに MRL/lpr マウスを7代継代した。W^{sh} がホモで、肥満細胞が存在しないマウスでは42%に皮疹が出現した。一方、W^{sh} がヘテロの場合は、33%に皮疹が出現した。肥満細胞が存在しないマウスでも、MRL/lpr と同程度の皮疹が出現しており、肥満細胞の役割について考察中である。

研究成果の概要（英文）：

The role of mast cells was assessed in the skin lesions of lupus model mouse by making a new model mouse which defects mast cells. MRL/lpr mice were mated with *Kit^{W^{sh}}* mice 7 times and homozygous W^{sh} which is absent of mast cells, was made. Lupus like lesion was seen 42% in homozygous W^{sh}, on the other hand, such skin lesions were seen 33% in heterozygous W^{sh}. Even if mast cells were absent, skin lesion was seen in homozygous W^{sh} as well as MRL/lpr skin lesion. We are now investigating the role of mast cells in skin lesions of homozygous W^{sh} and heterozygous W^{sh}.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
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：ループスエリテマトーデス、肥満細胞、モデルマウス

1. 研究開始当初の背景

ループスエリテマトーデスの皮膚病変は、紅斑、紫斑、蕁麻疹様皮疹などと多彩である。ヒトループスのモデルマウスであるMRL/lprマウスの皮疹部に多くの肥満細胞が浸潤することが以前から知られており、肥満細胞がループスの皮疹の発症に関与していると考えた。我々はMRL/lprマウスの皮疹部に浸潤する肥満細胞の多くにhistamine 2 receptor (H2R)が発現しておりTh2型の免疫反応との関連を明らかにした(Yoshimasu T et al; The Open J Dermatol 2008)。さらに、長波長紫外線(UVA1)を照射することにより、MRL/lprマウスの皮膚の肥満細胞の浸潤が減少することにより、MRL/lprマウスの皮疹発症が抑制されることを確認した(Naoya Mikita, Nobuo Kanazawa, Takashi Yoshimasu et al; Clin Dev Immunol 2009)。

肥満細胞の有無が、ループスモデルの皮疹において、どのように関与するかを検討した。そのためにはまず、肥満細胞の存在しないMRL/lpr back groundのマウスの作成が必要であった。そこで、我々は、肥満細胞の存在しない*Kit^{fl-sh}(W^{sh})*マウスにMRL/lprマウスを継代し、新たなループスモデルの作成を試みた。

2. 研究の目的

肥満細胞の浸潤がループスモデルの皮疹の発症とどのように関与しているかを調査する。そのために、MRL/lpr back groundで肥満細胞が存在するマウスと肥満細胞が存在しないマウスを作製し、肥満細胞の有無による皮疹の発症頻度及び皮疹部への肥満細胞の浸潤の評価を行う。

3. 研究の方法

肥満細胞の存在しない*Kit^{fl-sh}(W^{sh})*マウスにMRL/lprマウスを7代継代し、W^{sh}がホモまた

はヘテロのループスモデルを作成する。

MRL/lprマウスの皮疹の発症頻度とW^{sh}がホモとヘテロの皮疹の発症頻度を臨床的に評価する。

4. 研究成果

我々は肥満細胞の存在しない*Kit^{fl-sh}(W^{sh})*マウスにMRL/lprマウスを7代継代した。W^{sh}がホモで、肥満細胞が存在しないマウスの雄では5例中2例に皮疹が出現し、皮疹出現率は40%であった。また、W^{sh}がホモの雌では7例中3例に皮疹が出現し、皮疹出現率は43%であった。合計でW^{sh}がホモの場合、12例中5例の42%に皮疹が出現した。一方、W^{sh}がヘテロの場合は雄で10例中は2例の20%に皮疹が発症し、雌では17例中7例に皮疹が出現した。合計27例中9例の33%に皮疹が出現した。これらのことから肥満細胞が存在しないマウスでも、MRL/lprと同程度の皮疹が出現しており、肥満細胞の有無による皮疹の発症経過について現在検討中である。今後、W^{sh}がヘテロのマウスの皮疹部での肥満細胞の浸潤の程度を評価する予定である。また、W^{sh}がホモのマウスでは、MRL/lprでみられたような肥満細胞の浸潤がなく、どのような細胞が皮疹形成に関与していたかを評価する予定である。

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7件)

①Takashi Yoshimasu et al, Identification of 736T>A mutation of *lipase H* in Japanese siblings with autosomal recessive woolly hair, Journal of dermatology, 2011, in press. 査読有

②吉益 隆、古川福実、湿疹・皮膚炎群に対するルリクール VG 軟膏の有用性に関する検討、新薬と臨床、59, 188-194, 2010、査読無

③古川福実、吉益 隆、金澤伸雄、ループスモデルマウスによる皮膚ループスの病態解明、日本臨床免疫学会雑誌、33, 169-173, 2010. 査読無

④吉益 隆：アトピー性皮膚炎はなぜ起こるのでしょうか？またその治療について教えてください。Q&A で学ぶ美容皮膚科ハンドブック、古川福実編、メディカルレビュー社、東京、pp. 154-156, 2010 査読無

⑤吉益 隆、古川福実：慢性蕁麻疹の診断と治療のポイントは？、EBM アレルギー疾患の治療、秋山一男他編、中外医学社、東京、340-344, 2009 査読無

⑥吉益 隆、山本有紀、古川福実：癌皮膚転移、NIKKEI MEDICAL 2009. 12、73-74 査読無

⑦Naoya Mikita, Nobuo Kanazawa, Takashi Yoshimasu et al, The protective effects of ultraviolet A1 irradiation on spontaneous lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice, ; 673952. Epub 2009 Apr 26, Clinical and developmental Immunology, 2009. 査読有

[学会発表] (計 7 件)

①Takashi Yoshimasu, Nobuo Kanazawa, Fukumi Furukawa, IgE bearing cells are involved in alopecia areata irrespective of history of atopic dermatitis, The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2010. 12. 3-5, Wakayama

②吉益 隆、古川福実、山下理一郎：特発性蕁麻疹患者における抗 Helicobacter Pylori IgG 抗体価と治療効果の検討。第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2010. 11. 25-27. 東京

③Takashi Yoshimasu, Nobuo Kanazawa, Fukumi Furukawa, Mari Wada, A mutation of LIPH gene in Japanese siblings with woolly hair, The First Eastern Asia Dermatology Congress, 2010. 9. 30. -10. 3, Fukuoka

④吉益 隆、金澤伸雄、中谷友美、岡本勝行、古川福実、和田真理：Lipase H の変異が見つかった Woolly hair の姉弟例、第 109 回日本皮膚科学会総会、2010. 4. 16-18. 大阪

⑤吉益 隆、古川福実、酒井重雄：急性蕁麻疹と Helicobacter Pylori (H. pylori) 感染症との関連について。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2009. 10. 29-31. 秋田

⑥吉益 隆、金澤伸雄、中谷友美、古川福実、
和田真理：Lipase Hの変異が見つかった
Woolly hair の姉弟例、第9回和歌山県皮膚
科医会症例勉強会、2009. 10. 31、和歌山

⑦吉益 隆、古川福実：湿疹・皮膚炎群に対
するルリクール VG 軟膏の有用性に関する検
討. 日本ジェネリック医薬品学会第3回学術
大会、2009. 6. 27-28. 東京

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

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：