

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791152

研究課題名(和文) 尋常性乾癬の病態維持機構における血清アミロイドAの関与についての検討

研究課題名(英文) The role of serum amyloid A in the development of psoriasis chronic skin inflammation

研究代表者

谷崎 英昭 (Tanizaki, Hideaki)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90586653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：35例の尋常性乾癬患者の血清アミロイドA(SAA)を測定し、病変部においてSAAの高発現を認めた。健常人と比して乾癬患者では血清SAA濃度は優位に上昇し、治療と尋常性乾癬の重症度(PASIスコア)の間に関連があった。SAAの機能については、SAA濃度依存性にヒトMonocyte derived Dendritic CellのIL-6, 23 TNFの産生が増加する結果を得、ナイーブT細胞からTh17産生T細胞への分化に関与することが判明した。さらに、SAA蛋白をマウスに投与することによって、尋常性乾癬様の皮疹を誘導することに成功し、今後の解析につなげていきたいと考えている。

研究成果の概要(英文)：We investigated the gene profile of the inflammation molecules with DNA array in the psoriasis skin and found that SAA is the one of the molecule higher expressed. The SAA is one of the apolipoprotein family, mainly present in the plasma. SAA is known to be elevated at the time of malignancy, fungal infections, viral infections, and Rheumatoid Arthritis. Sometimes, SAA is used to identify the disease activity as a sensitive marker than CRP. We evaluated that IL-6 and 23 production were significantly increased, especially MoDCs, in response to SAA in vitro. Moreover, we isolated human naive CD4+ T cells from PBMCs and were co-cultured with MoDCs/MoLCs in SAA stimulated condition, we assessed Th17 cell differentiation in a SAA dose dependent manner. These results indicate that SAA expressed in the psoriatic skin lesion induces TH 17 differentiation through IL-6 and 23 signaling, which leads to establish and maintain the psoriatic skin lesions.

研究分野：皮膚科学

科研費の分科・細目：皮膚炎症・再生学

キーワード：血清アミロイドA 尋常性乾癬

### 1. 研究開始当初の背景

尋常性乾癬は Th17 環境が病態の形成に関与する慢性再発性の疾患である。表皮角化細胞のターンオーバー亢進を特徴とする皮膚病変に加え、全身の関節炎・関節変形などを伴うことも多く、しばしば患者の QOL に影響を及ぼす。近年の各種生物製剤の使用における臨床経験から、IL-23 産生下に維持される Th17 細胞が乾癬発症のためのクロストークを担っていることを示唆していると考えられるものの、皮膚で Th17 環境が継続的に維持される機序については未だ不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

本研究は、慢性かつ難治性である尋常性乾癬の病態維持機構に迫り、皮膚免疫応答において皮膚抗原提示細胞として重要な役割を果たす皮膚樹状細胞（表皮ランゲルハンス細胞 < Langerhans cell: LC > と真皮樹状細胞 < dermal dendritic cell: dDC >）と T 細胞を中心とする免疫応答細胞の関与、更には表皮角化細胞の増殖維持メカニズムに関するより詳細な解析を行うことを目的とする。

### 3. 研究の方法

患者重症度と病変部における SAA 濃度の相関などについての多変量的な視点からの評価 (human) SAA 刺激時の皮膚樹状細胞サブセットの活性化能、naive T 細胞に対する分化・誘導能などの検討 (in vitro) SAA 投与下におけるマウス皮膚病変の解析と新規マウスモデルとしての確立 (in vivo) 乾癬病変部皮膚における DNA microarray 結果より SAA 以外の病態形成に関わる分子の検索 (human) について順次もしくは平行して行うこととする。

### 4. 研究成果

本研究ではまず、尋常性乾癬患者と健康

人を対象とし、計 35 例 (microarray は 6 例) の患者と健康者の血清アミロイド A (Serum Amyloid A; SAA) を測定し、両者の差異について検討を行った。また、同時に病変の主座である皮膚より組織切片を採取して SAA が前駆物質としてしられるアミロイド A について免疫染色を行い、健常コントロールと乾癬患者の組織間で SAA の沈着に差がないかを検証おこなった。その結果、

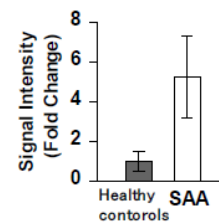
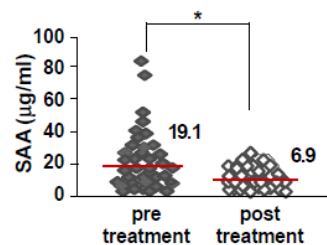
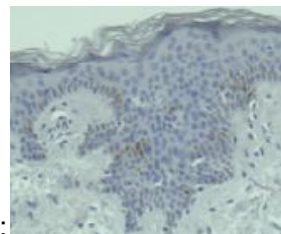


図 1A:



B:

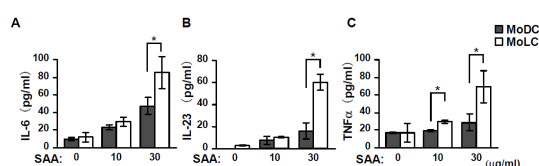


C:

図 1A に示す通り、乾癬患者病変部において SAA の高発現 (DNA マイクロアレイにて解析) を認めた。また、図 1B に示す通り、乾癬患者において血清 SAA 濃度は優位に上昇し、治療後には有意に低下することが明らかとなった。SAA と尋常性乾癬の重症度 (PASI スコア) の間に関連があることも示した (データは未表示)。さらに図 1C の通り、乾癬皮疹部表皮において皮膚局所での慢性炎症遷延の結果と考えられるアミロイド A の沈着を認めた。以上より、非特異的な炎症の指標の 1 つとされる

SAA が、尋常性乾癬病変部において病態の形成・遷延に何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。

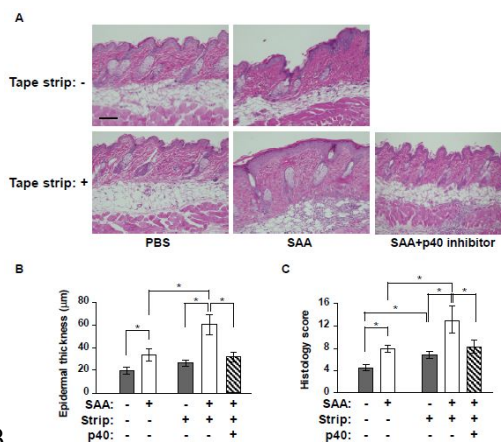
続いて、SAA の機能について検討を行うため、in vitro においてヒト Monocyte derived Dendritic Cell を作成して SAA の皮膚樹状細胞に対する直接的な作用、更に樹状細胞から産生される IL-6 や IL-23 を介した IL-17 産生 T 細胞の分化誘導能などについても解明を行った。その結果



SAA 濃度依存性にヒト Monocyte derived Dendritic Cell から尋常性乾癬の病態に関与するとされる IL-6, 23 TNFα の産生が増加する結果を得、ナイーブ T 細胞から Th17 産生 T 細胞への分化比率についても同様の結果を得た。

以上より、SAA が尋常性乾癬の病変局所において皮膚樹状細胞を介して Th17 細胞を誘導し、病態形成・維持において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

最後に、C57B6 マウス背部に SAA 蛋白を直接投与する系において乾癬様の皮疹を誘導しうるか検討を行った。



3

図 3 について示す通り、SAA を背部皮下に投与して 5 日目から 7 日目にかけて表皮肥厚、炎症細胞浸潤が顕著となった。刺激性の比較的少ない Tape strip 添加下では表皮肥厚はより著明となり、生物学的製剤として尋常性乾癬の一つの標的分子となっている IL-12/23p40 蛋白をあらかじめ投与することによって、それらは有意に抑制された。以上より、SAA 投与による乾癬様皮疹を呈する新規マウスモデルを確立することができ、免疫学的反応においても尋常性乾癬類似の反応が形成できたものと考えている。

今後はこれらの結果を基に、SAA が尋常性乾癬の治療ターゲット分子となり得るかどうか、乾癬様皮疹形成の経時的変化（特に形成初期）に SAA が関与するかどうかなどについて更に検討を行っていきたいと考えている。

## 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 2 件 )

Tanizaki H, Makamizo S, Miyachi Y, Kabashima K. A double dose of levocetirizine leads to better control of histamine-induced flare, wheal, and itch in healthy donors. **Pharmacology**. 2013;

92(1-2): 71-4

Tanizaki H, Nakahigashi K, Miyachi Y, Kabashima K. Comparison of the efficacy of fexofenadine 120 and 240 mg/day on chronic idiopathic urticaria and histamine-induced skin responses in Japanese populations. **J Dermatolog Treat.** 2013; 24(6): 477-80

〔学会発表〕(計 1 件)

SAA driven positive feedback loop in the development and maintenance of psoriasis.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 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 谷崎英昭

( )

研究者番号：90586653

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：