

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461719

研究課題名(和文) 痒疹及び近縁アレルギー疾患の炎症・痒みの病態解明とピンポイントな治療法の確立

研究課題名(英文) Analysis of immunological mechanisms and therapeutic approach for prurigo, itch, and other pruritic skin diseases

研究代表者

佐藤 貴浩 (Sato, Takahiro)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・医学教育部医学科専門課程・教授)

研究者番号：30235361

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：慢性痒疹のモデルマウスを樹立した。このマウスでは丘疹性病変が形成され、組織学的に表皮肥厚、真皮好酸球、好塩基球浸潤と神経の表皮内伸長が観察された。好塩基球が病変成立に必須であった。STAT6シグナルは病変成立に不要であったが、好酸球浸潤と搔破行動に関わっていた。ヒト痒疹では表皮細胞がTSLPやIL-33を発現。従来からいわれる内臓悪性腫瘍や金属アレルギーとの関連はみられなかった。また硬化性胆管炎患者にみられた皮膚そう痒症について観察を加えたところ、lysophosphatidic acidによる好塩基球からのヒスタミン遊離が痒みの機序の一つになっていた。

研究成果の概要(英文)：We established a mouse model of prurigo. Skin lesions were characterized by irregular acanthosis and dermal eosinophils, mononuclear cells, and basophils, with epidermal nerve fiber sprouting. In vivo depletion of basophils alleviated skin reactions. Unexpectedly, deficiency of STAT6 caused exacerbation of skin inflammation. Notably, decreased scratching behaviors were associated with reduced tissue eosinophils, despite exacerbated inflammation. We also analyzed human prurigo patients. Epidermal keratinocytes expressed TSLP and IL-33 in all groups. There was no close association between prurigo and malignancy or metal allergy. In a patient with pruritus cutaneus due to sclerosing cholangitis, serum levels of autotaxin, a synthetic enzyme for lysophosphatidic acid (LPA), and histamine correlated with pruritus. Blood cells produced histamine in response to LPA in vitro. Thus, LPA appeared to contribute to cholestatic pruritus via stimulating basophils to produce histamine.

研究分野：皮膚科学

キーワード：痒疹 好塩基球 STAT6 そう痒 好酸球

1. 研究開始当初の背景

近年、蕁麻疹や食物アレルギーなどの即時型アレルギー、そして接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎などの遅延型アレルギー性皮膚疾患の病態解析が進められ、基本的な治療指針が確立されつつある。しかしいまだ難治な例も多く、また皮膚疾患に伴う“痒み”は患者にとって大きな苦痛となりQOLや労働生産性を極端に下げる。しかし臨床の場では十分な対応ができないのが現状である。痒疹や皮膚そう痒症もまた痒みを伴う難治性皮膚疾患である。これらの病態にも不明な点が多くその解決が急がれる重要な疾患である。研究代表者は昨年度疫学調査を行い、診療ガイドラインを策定した(佐藤貴浩ほか、日皮会誌 122: 1-21 および 267-280, 2012)。しかし依然として対症療法が主体で、新しい治療法の確立に至っていないなど多くの問題が残されている。

2. 研究の目的

そう痒性アレルギー性皮膚疾患に共通している現象として好酸球浸潤があげられる。好酸球はECP, EDN, MBP, EPOなどの顆粒蛋白を放出し、組織障害をきたす可能性があるほか、各種サイトカイン産生により免疫反応を修飾しうること、組織リモデリングに大きく関与することなどがわかっている。また好酸球由来の顆粒蛋白や他のメディエーターが痒みを引き起こす可能性もいわれている。一方好塩基球は通常の染色では組織中に見出されないこと、また末梢血には1%程度しか存在しないことから各種疾患における役割は不明であった。しかし代表研究者らは、そう痒性アレルギー性皮膚疾患、ことに難治性の蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、痒疹に共通した病理変化として好酸球浸潤だけでなく好塩基球浸潤のみられることを明らかにした(Ito Y, Satoh T, et al., Allergy, 2011)。好塩基球はIgE依存性の超遅発反応(慢性アレルギー性皮膚反応)や寄生虫排除機構において必須であること、またTh2型反応の誘導や抗原提示、そして自然免疫機構において重要な役割をはたすことが示されてきている。注目すべきはIgE依存性超遅発反応の時間的・組織学的反応様式はアトピー性皮膚炎にみられる一部の病変や抗ヒスタミン薬に抵抗する持続時間の長い蕁麻疹反応、虫刺反応そして痒疹反応などと病態が類似していることである。

本研究では痒疹及び類似する疾患における炎症の病態と痒みについて解明を試みた。

3. 研究の方法

A: 痒疹マウスモデルの樹立とその病態解析
IgE依存性の超遅発反応はその発症経緯において痒疹反応に類似する面がある。この点に着目して抗原反復投与による痒疹病変モデルの作成を試み、それにより病態について好塩基球を含め種々の側面から解析し、同時に痒みの機序を探る。

B: 痒疹患者の臨床的解析と病因の検討

慢性痒疹は大きく結節性痒疹と多型慢性痒疹に分けられる。また慢性に経過するが両者のいずれにも該当しない多くの痒疹群が存在する。これらの疾患患者の臨床的背景、悪性腫瘍、慢性感染巣、代謝異常、金属アレルギーなど基礎疾患、末梢好酸球などを解析し、臨床的な病態の特徴を把握する。

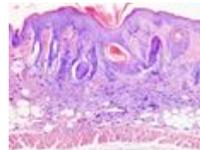
C: 胆汁うっ滞患者における好塩基球とlysophosphatidic acid (LPA)、オピオイドの関与の検討

胆汁うっ滞による皮膚そう痒症を呈した1例の患者におけるLPA, オピオイド濃度と好塩基球が関与する可能性について検討

4. 研究成果

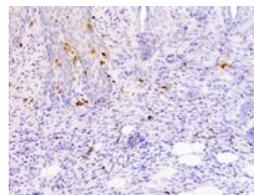
A: 痒疹マウスモデルの樹立とその病態解析

TNP-IgE トランスジェニックマウス(IgE-Tg)に耳介にTNP-OVAをday 1, 4, 7に皮下投与した。すると即時反応、遅発反応、そして超遅発反応に続いて1か月以上持続する慢性的な反応が誘導された。さらに背部皮膚に同様の操作を行うと丘疹性病変が形成され、痒疹に類似していた。

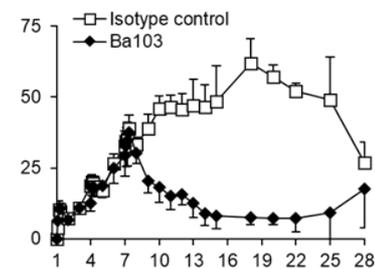


マウス痒疹様反応の組織

同部に対する搔破行動も確認された。組織学的に表皮肥厚、好酸球、単核細胞と少数の好塩基球などからなっていた。組織中の好酸球は少数であったが、好塩基球の除去により炎症はほぼ消退したことから、好塩基球依存性の反応であることがわかった。



病変部にみられた好塩基球

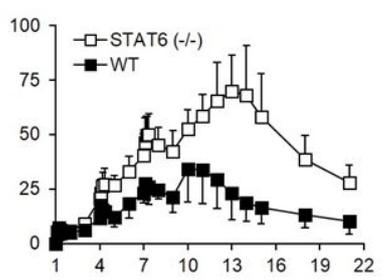


好塩基球除去抗体による炎症抑制

さらに病変部サイトカインプロファイルでは IL-4, IL-13, IL-5 などの Th2 型反応が優位であり、また IL-17, IL-22, IL-31, TSLP, IL-33 といったサイトカインも産生されていた。加えて TGF β , eotaxin-1, eotaxin-3, Type1 collagen の上昇がみられ好酸球浸潤とリモデリングを反映していた。

表皮では表皮内神経の伸長も確認された。表皮細胞は NGF, amphiregulin を発現し、一方で semaphorin 3A は減弱していた。また意外なことに搔破行動を抑制しても炎症は影響をうけなかった。

痒疹病変は wild type (WT) マウスに受動的に IgE を投与し抗原を局注することでも誘導できた。これを利用して STAT6 (-/-) マウスに痒疹病変を誘導したところ意外なことに炎症は減弱せずに悪化した。



STAT6 欠損マウスにおける炎症増強

これらのマウスでは TSLP と IL-33 産生が高まり、病変部の好塩基球浸潤が WT マウスに比して目立っていた。一方、炎症悪化にもかかわらず好酸球浸潤は消失し、IL-31 産生と搔破行動も現象した。

つまり痒疹反応は好塩基球に依存し、一方好酸球には左右されないが、痒みに大きく関与することがわかった。

B : 痒疹患者の臨床的解析と病因の検討

ヒト結節性痒疹では病変辺縁部に、そして多形慢性痒疹では病変全体に神経の表皮内伸長がみられた。また表皮細胞は TSLP, IL-33 を発現していた。乳頭層では periostin 発現も確認された。これらはマウス痒疹モデルと同様の傾向であった。さらに慢性に経過する痒疹について結節性痒疹 (5 例)、多形慢性痒疹 (5 例)、分類不能型痒疹 (16 例) (広い範囲で痒疹丘疹と蕁麻疹様紅斑がみられる) に分類して、臨床的検討を行った。分類不能型ではステロイド全身投与歴があるものが多かった。前立腺癌との関連が考えられたものは 1 例のみで、かならずしも悪性腫瘍と関連があるとはいえなかった。また金属との関連が証明できた例もなかった。分類不能型における血清 TARC 値は他の 2 病型に比して有意に高かった。また末梢好酸球や血清

IgE 値は結節性痒疹と分類不能型の一部に高い値を示す群がみられた。

C : 胆汁うっ滞患者における好塩基球と lysophosphatidic acid (LPA)、オピオイドの関与の検討

原発性硬化性胆管炎と診断された 17 歳男性の皮膚そう痒症において治療前後における胆汁酸濃度を測定したが変動はなかった。また エンドルフィンとダイノルフィン A の比にも変化はなかった。それに対して LPA 合成酵素である autotaxin 濃度は著減していた。また血清ヒスタミン濃度も同様に現象していた。そこで正常人末梢前血液に LPA を in vitro で刺激したところヒスタミンが遊離された。この現象は LPA 受容体拮抗薬の前処置で消失した。したがってこの例においては LPA 好塩基球 ヒスタミンといった経路が痒みに関与していることが判明した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 25 件)

1. Oshio A, Yoshii Y, Ono K, Hashimoto T, Satoh T. Erythema induratum of Bazin with anti-phospholipid antibodies. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 13: 810-811, 2015
2. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Protective role of STAT6 in basophil-dependent prurigo-like allergic skin inflammation. *J Immunol* 194: 4631-4640, 2015.
3. Ono K, Hashimoto T, Satoh T. Eosinophilic pustular folliculitis clinically presenting as orofacial granuloma: successful treatment with indomethacin, but not ibuprofen. *Acta Derm venereol* 95: 361-362, 2015.
4. Chikazawa S, Hashimoto T, Kobayashi Y, Satoh T. Fish collagen allergy: a pitfall of the prick-to-prick test with raw fish. *Br J Dermatol* 173: 1330-1331, 2015
5. Hashimoto T, Satoh T. Generalized pruritus in primary sclerosing cholangitis- implications of histamine by lysophosphatidic acid. *Br J Dermatol* 173: 1334-1336, 2015
6. Sakiyama M, Maeda M, Fujimoto N, Satoh T. Eruptive syringoma localized on intertriginous area. *J Dtsch Dermatol Ges* 12: 72-73, 2014.

7. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Chiba T, Nakayama A, Takada Y, Nakamura T, Takada T, Morita E, Naito M, Wakai K, Inoue H, Tatsukawa S, Sato J, Shimono K, Makino T, Satoh T, Suzuki H, Kanai Y, Hamajima N, Sakurai Y, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. A common variant of leucine-rich repeat containing 16A (LRRC16A) gene is associated with gout susceptibility. *Human Cell* 27: 1-4, 2014.
8. Inazawa M, Satoh T, Yokozeki H. Hyperkeratotic variant of inflammatory disseminated superficial porokeratosis with lichenoid reaction and extensive amyloid deposition. *Int J Dermatol* 53: e94-95, 2014.
9. Fujimoto N, Iwasaki J, Satoh T. Scrotal calcinosis may arise from cyst wall apoptosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28: 128-130, 2014.
10. Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 ligand expression to detect antigen-specific T cells in patients with drug eruptions. *Acta Derm Venereol* 94:86-87, 2014.
11. Hashimoto T, Satoh T, Furuya A, Kataoka N, Yokozeki H. Kimura 's disease with prurigo lesions treated with systemic indomethacin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28: 1260-1262, 2014.
12. Shiba Y, Satoh T. Isolated benign primary cutaneous plasmacytosis. *Int J Dermatol* 53: e397-398, 2014.
13. Furuya A, Takahashi E, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T. IgG/IgA pemphigus recognizing desmogleins 1 and 3 in a patient with Sjögren' s syndrome. *Eur J Dermatol* 24: 512-513, 2014.
14. Ono K, Fujimoto E, Fujimoto N, Akiyama M, Satoh T, Maeda H, Fujii N, Tajima S. In vitro amyloidgenic peptides of galectin-7: possible mechanism of amyloidogenesis of primary localized cutaneous amyloidosis. *J Biol Chem* 289: 29195-29207, 2014
15. Yamauchi K, Kobayashi T, Kawakubo C, Fujimoto N, Satoh T, Tajima S. Verrucous skin lesions on the feet in diabetic neuropathy: successful treatment using a hal lowed-out sponge. *Australas J Dermatol* 55: 158-159, 2014
16. Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringeal involvement of palmoplantar lesions of eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol* 93: 99, 2013.
17. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Close association between metal allergy and nail lichen planus: detection of causative metals in nail lesions. *J Eur Acad Derm Venereol* 27: 231-234, 2013
18. Furue M, Ebata T, Ikoma A, Takeuchi S, Kataoka Y, Takamori K, Satoh T, Saeki H, Augustin M, Reich A, Szepletowski J, Fleischer A, Blome C, Phan N-Q, Weisshaar E, Yosipovitch G, Staonder S. Verbalizing extremes of the visual analogue scale for pruritus- a consensus statement-. *Acta Derm-Venereol* 93: 214-215, 2013.
19. Takahashi E, Yokozeki H, Satoh T. Atrophic fibrous hamartoma of infancy with epidermal and adnexal changes. *J Dermatol* 40: 212-214, 2013.
20. Kato K, Satoh T, Tanaka-Fujimoto T, Ueda N, Yokozeki H. IgG4-positive cells in skin lesions of cutaneous and systemic plasmacytosis. *Eur J Dermatol* 23: 255-256, 2013.
21. Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2: therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. *Immunology* 140: 78-86, 2013.
22. Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. *J Dermatol Sci* 70: 26-33, 2013.
23. Saeki K, Satoh T, Yokozeki H. (1,3) fucosyltransferases-IV and VII are essential for initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. *J Invest Dermatol* 133: 2161-2169, 2013.
24. Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Saeki K, Nakamura M, Masuzawa M, Kaneda Y, Katayama I, Yokozeki H. Anti-tumor

effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma. Clin Immunol 149: 1-10, 2013.

25. Maeda M, Fujimoto N, Satoh T. Bilateral lymphedema associated with nephrotic syndrome. Eur J Dermatol 23: 739-740, 2013.

〔学会発表〕(計 10 件)

1. Hashimoto T, Satoh T: Generalized pruritus provoked by lysophosphatidic acid-induced histamine in a patient with primary sclerosing cholangitis. 8th World Congress of Itch Nara 29/9/2015
2. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H: Contribution of basophil-derived amphiregulin in prurigo-like skin inflammation The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Okayama 12/12/2015
3. 佐藤貴浩: 痒疹における好塩基球の役割. 第 78 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2/21/2015
4. 佐藤貴浩: 痒疹 診断の困難な病型と鑑別 第 79 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2/21/2015
5. 佐藤貴浩: 好塩基球からみた痒疹の病態と治療 第 44 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 仙台市 22/11/2014
6. 佐藤貴浩: 皮膚アレルギー疾患の薬物療法 ステロイド外用薬の使い方 第 1 回総合アレルギー講習会 横浜市 20/12/2014
7. Yu R, Igawa K, Munetsugu T, Satoh T, Yokozeki H: Possible mechanisms of epicutaneous-sensitized anaphylactic reaction in the mouse model. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka 13/12/2014
8. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H: Reciprocal function of STAT3 and STAT6 signals in basophil-dependent prurigo-like reactions. The 39th Annual

Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka 13/12/2014

9. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Inhibition of STAT6 signals exacerbates IgE-mediated, basophil-dependent prurigo-like reactions. Internatinal Investigative Dermatology 2013. Edinburgh, 11/5/2013
10. Hirai A, Kataoka N, Satoh T, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2: Proposal of a mechanism of action for eosinophilic pustular folliculitis. Internatinal Investigative Dermatology 2013. Edinburgh, 10/5/2013

〔図書〕(計 19 件)

1. 佐藤貴浩: 老人性乾皮症・皮脂欠乏性湿疹 今日の治療指針 私はこうしている -2015監修 山口徹 北原光夫 総編集 福井次矢 高木誠 小室一成 医学書院 東京 pp1140-1141, 2015
2. 佐藤貴浩: 59 皮膚科用剤 今日の治療薬 2015 編集 浦部晶夫 島田和幸 河合慎一 南江堂 東京 pp1036-1052, 2015
3. 佐藤貴浩: 1. スキンケア指導法 幼小児によくみられる皮膚疾患アトラスー鑑別と治療のポイントー 横関博雄 片山一朗 編 医薬ジャーナル 大阪 pp204-206, 2015
4. 佐藤貴浩: 慢性痒疹診療ガイドライン ガイドラインを読むシリーズー皮膚疾患ガイドラインー 編集 宮地良樹 メディカルレビュー社 東京 pp54-59, 2015
5. 佐藤貴浩: 透析患者の痒みの現状と薬の使い方について教えてください いまさら訊けない透析患者の薬剤の使い方 編著 加藤明彦 中外医学社 東京 pp293-296, 2015
6. 佐藤貴浩: 虫刺症(ストロフルスを含む) 今日の小児治療指針 第 16 版 総編集 水口雅 市橋光 崎山弘 医学書院 東京 pp834-835, 2015

7. 佐藤貴浩：結節性紅斑 免疫症候群（第2版）日本臨床 別冊 日本臨床社 大阪 pp503-505, 2015
8. 佐藤貴浩：虫刺され、ストロフルス、痒疹 今日の治療指針 私はこうしている－2014 Vol. 56 総編集 山口徹 北原光夫 福井次矢 医学書院 東京 pp1097-1098, 2014
9. 佐藤貴浩：痒疹はどのようにしてできる？WHAT'S NEW IN 皮膚科学 2014-2015 宮地良樹編 メディカルレビュー社 東京 pp58-59, 2014
10. 端本宇志, 佐藤貴浩：慢性痒疹治療の決め手 慢性痒疹の診断はついたが治療の解決法は？ 苦手な外来皮膚疾患の解決法 宮地良樹編 メディカルレビュー社 東京 pp64-65, 2014
11. 佐藤貴浩：皮膚癢痒症. 診療ガイドラインUP-TO-DATE 監修 門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹 メディカルレビュー社 東京 pp631-633, 2014
12. 佐藤貴浩：手湿疹、汗疱 今日の治療指針 私はこうしている－2013 Vol. 55 総編集 山口徹 北原光夫 福井次矢 医学書院 東京 pp1031-1032, 2013
13. 佐藤貴浩：慢性単純性苔癬 皮膚疾患最新の治療 編集 瀧川雅浩 渡辺晋－2013-2014 南江堂 東京 pp45, 2013
14. 佐藤貴浩：好酸球性血管性浮腫の病態と治療 診る・わかる・治す 皮膚科臨床アセット：16 蕁麻疹・血管性浮腫パーフェクトマスター 総編集 古江増隆 中山書店 東京 pp280-282, 2013
15. 佐藤貴浩：皮膚癢痒症 高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス－鑑別と治療のポイント 編集 横関博雄 片山一朗 医薬ジャーナル 大阪 pp12-13, 2013
16. 佐藤貴浩：多形慢性痒疹 高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス－鑑別と治療のポイント 編集 横関博雄 片山一朗 医薬ジャーナル 大阪 pp41-43, 2013
17. 佐藤貴浩：2 紅斑の発症メカニズム 皮膚科臨床アセット 18 紅斑と痒疹 病態・治療の新たな展開 - 総編集 古江増隆 専門編集 横関博雄 中山書店 東京 pp7-11, 172-173, 2013
18. 佐藤貴浩：3 2 急性痒疹・亜急性痒疹の概念・病態・症状 皮膚科臨床アセット

18 紅斑と痒疹 病態・治療の新たな展開 - 総編集 古江増隆 専門編集 横関博雄 中山書店 東京 pp172-173, 2013

19. 佐藤貴浩：30 痒疹の定義・分類 皮膚科臨床アセット
18 紅斑と痒疹 病態・治療の新たな展開 - 総編集 古江増隆 専門編集 横関博雄 中山書店 東京 p166, 2013

〔産業財産権〕
出願状況（計 0 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 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
佐藤 貴浩 (SATOH Takahiro)
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・教授
研究者番号：30235361

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
端本 宇志 (HASHIMOTO Takashi)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・皮膚科学分野・助教
研究者番号：00647844

古屋 亜衣子 (FURUYA Aiko)
済生会川口病院・皮膚科・医師
研究者番号：30622972