

平成30年6月6日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19724

研究課題名(和文)重症表皮水疱症患者における合併症の病態機構解明

研究課題名(英文) the elucidation of complication mechanism in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB)

研究代表者

天田 藍(梶田藍)(Tenta, Ai)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：80770320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：重症の表皮水疱症患者ではしばしば腎不全やアミロイドーシスなどの重篤な合併症や血液学的異常がみられる。我々は同患者において血清IL-6とSAAの値が持続的に上昇していることを見出した。さらに表皮角化細胞および真皮線維芽細胞においてToll様受容体(TLR)シグナルがSAAとIL-6の発現を増強すること、さらにSAAはこれらの細胞においてTLR1/2を介してSAAとIL-6の発現を誘導することを見出した。これらの結果は同患者における広範囲の慢性皮膚びらん・潰瘍部におけるTLRを介した免疫応答の持続が皮膚外臓器および血液学的リスクを増加させる可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：We found that patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) have persistently higher levels of serum amyloid A (SAA) and IL-6 in the serum. Furthermore, we demonstrated that Toll-like receptor (TLR) ligands induce SAA expression via NF- $\kappa$ B in epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts, and that SAA induces its own expression via TLR1/2 in these cells. Our results provide new evidence that the skin's innate immune response contributes to the production of SAA, which might lead to an increased risk of systemic complications such as secondary amyloidosis of recessive dystrophic epidermolysis bullosa.

研究分野：表皮角化細胞、真皮線維芽細胞の免疫学的応答

キーワード：表皮角化細胞 真皮線維芽細胞 Toll様受容体 IL-6 血清アミロイドA

1. 研究開始当初の背景

表皮水疱症は日常的外力により容易に水疱を形成する先天性皮膚疾患であり、ケラチンやVII型コラーゲンの遺伝子変異によって発症する。表皮水疱症は水疱の形成される部位によって4型に大別され、さらにその遺伝形式と皮膚及び皮膚外症状によって細かくサブタイプ分類される。軽症型から致死型まで様々であるが、劣性栄養障害型(RDEB)は重症型のひとつであり、出生後早期より皮膚・粘膜に水疱を形成し、それに引き続く反復性のびらん・潰瘍・瘢痕形成、また手指癒着など重篤な臨床症状を呈することを特徴とする。RDEBなどの重症の表皮水疱症に伴う合併症としては貧血、食道狭窄、栄養不良、関節拘縮、感染症、腎不全、皮膚悪性腫瘍、反応性AAアミロイドーシスなどがよく知られている(J Am Acad Dermatol 2009; 61:367-402)。

二次性アミロイドーシス(SA)は関節リウマチ(RA)などの慢性炎症性疾患を基礎にして発症する予後不良の合併症であり、ときにRDEBに合併することもある。血清アミロイドA(SAA)の高値はSA発症の必要条件であり、また最近IL-6阻害治療がSAに有効であることが報告され、IL-6が病態に重要な役割を果たしていることがわかってきた。(Mod Rheumatol. 2014;24:405-9)。

加えてRDEB患者の臨床検査値の異常として貧血、血小板増多、高γグロブリン血症、高C反応性蛋白(CRP)血症、低アルブミン血症などがみられる(J Dermatol. 2005;32:503-5)。興味深いことにこれらの血液学的異常所見はIL-6の生理活性に関連している。

2. 研究の目的

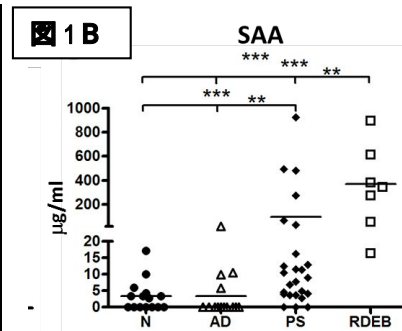
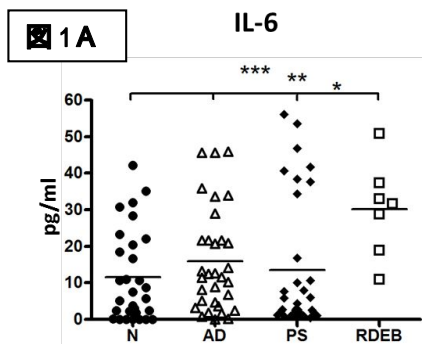
RDEB患者の血液学的異常を明らかにし、その病態メカニズムを解明する。

3. 研究の方法

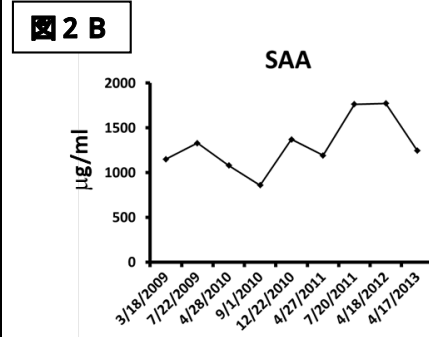
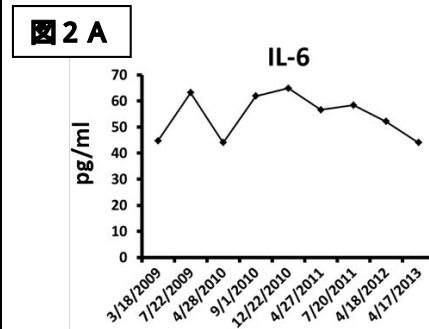
RDEB患者の血清中IL-6およびSAA値を経時的に測定する。また、培養表皮角化細胞と真皮線維芽細胞を用いてIL-6とSAAの発現を誘導する詳細な機構を解析する。

4. 研究成果

我々はRDEB患者(N=7)では健常人



(N=30), アトピー性皮膚炎患者(N=32)または乾癬患者(N=33)と比較して有意に血清中IL-6, SAAの値が上昇していることを見出した(図1A,B)。加えて、2人のRDEB患者を5年間フォローしたところIL-6とSAAの高値は持続していた。(図2A,B・16歳男児の経過)



さらに表皮角化細胞および真皮線維芽細胞においてToll様受容体(TLR)シグナルがSAAとIL-6の発現を増強すること(図3A-D)さらにSAAはこれらの細胞においてTLR1/2を介してSAAとIL-6の発現を誘導すること(図4A-D)を見出した。

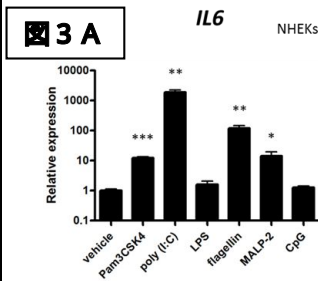


図 3 B

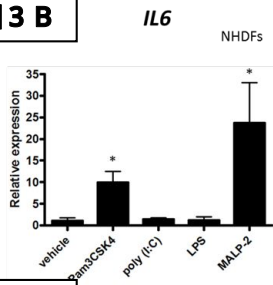


図 3 C

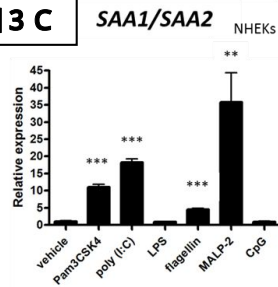


図 3 D

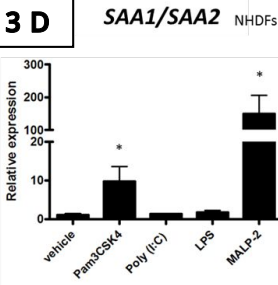


図 4 A

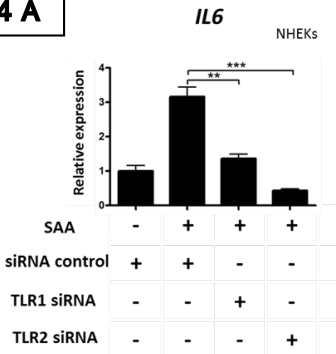


図 4 B

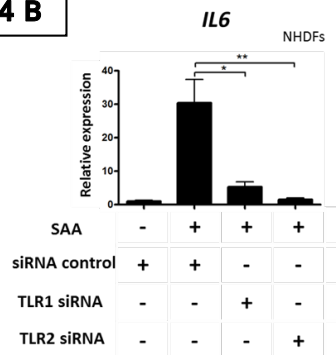


図 4 C

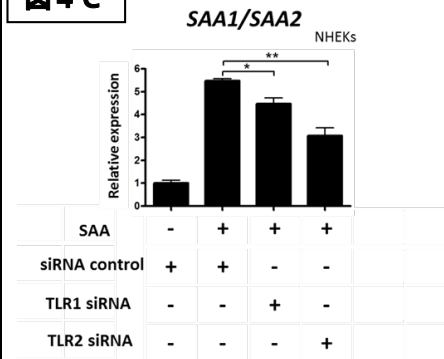
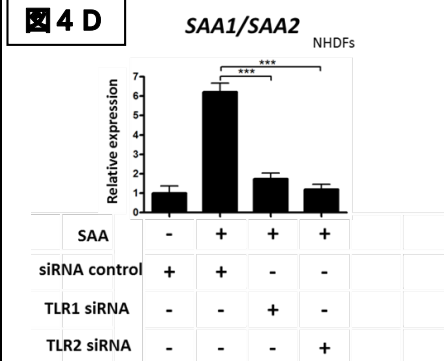


図 4 D



以上の所見から次のような病態が考えられる。長年にわたり広範囲に持続して皮膚潰瘍が存在すると表皮角化細胞・真皮線維芽細胞における TLR シグナルを介しての IL-6 と SAA の産生が増強される。皮膚局所で産生された SAA はオートクライン・パラクライン機構で局所の炎症を永続化する。さらに IL-6 は肝細胞における SAA と IL-6 の発現を増強し、血中濃度は持続高値となる。リンパ節において IL-6 は形質細胞への分化・増殖を誘導し、形質細胞も IL-6 を産生するためオートクライン機構でさらに形質細胞が分化・増殖する。これらに加えて IL-6 はアルブミンの産生抑制や CRP・SAA の産生促進も誘導する。低アルブミン血症、形質細胞の増殖によって高  $\gamma$  グロブリン血症を来し、また SAA が高値であると AA アミロイド沈着が起こり得る。

このように重症の表皮水疱症患者における広範囲の慢性皮膚炎症は皮膚外臓器合併症および血液学的異常を引き起こすという病態が示された。

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)

Morizane S, Kajita A, Mizuno K, Takiguchi T, Iwatsuki K. Toll-like receptor signalling induces the expression of serum amyloid A in epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts. Clin Exp Dermatol. In press. 査読あり

Morizane S, Mizuno K, Takiguchi T, Ogita S, Nishida Y, Kawakami Y, Iwatsuki K. Persistent elevation of serum interleukin-6 and serum amyloid A levels in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Eur J Dermatol. 2017; 27:80-81. 査読あり

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

天田(梶田) 藍(TENTA(KAJITA), Ai)  
岡山大学・医学部・客員研究員  
研究者番号：80770320

##### (2) 研究協力者

森実 真 (MORIZANE, Shin)  
岡山大学病院皮膚科 講師  
研究者番号：80423333