

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19742

研究課題名(和文) 関節症性乾癬における新しいバイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Identification of biomarkers in psoriasis arthritits

研究代表者

大山 文悟(OHYAMA, Bungo)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：90461441

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)：本研究では、乾癬性関節炎(PsA)のバイオマーカーの探索を目的とする。久留米大学皮膚科では乾癬患者レジストリの構築し、当科でのPsA患者について報告(2017年、於：東京)した。乾癬患者血清より抽出したエクソソームよりmicroRNAを抽出し、マイクロアレイによる解析を行った。また、乾癬患者血清から抽出したエクソソームからQC PCR panelによる解析を行った。

研究成果の概要(英文)：Psoriasis is a systemic inflammatory skin disorder. There are approximately 100,000 to 200,000 patients in Japan, and it is estimated that the number of patients will continue to increase in the future. Among them, psoriasis arthritis (PsA) complicates arthritis such as arthritis, spondylitis, enthesitis, and the patient's quality of life extremely decreases. In this study, we aim to search for biomarkers of PsA.

In Kurume university department of dermatology, we have constructed psoriasis patient registry and reported on PsA patients in our department (2017, Tokyo). First we extracted exosome from psoriasis vulgaris, PsA and healthy persons. MicroRNAs were extracted from exosomes extracted from sera of patients with psoriasis and analyzed by microarray. In addition, we analyzed exosomes extracted from sera of psoriasis patients by QC PCR panel. We are currently analyzing these results.

研究分野：皮膚科学, 皮膚細胞生物学

キーワード：関節症性乾癬 エクソソーム マイクロアレイ PCRパネル解析

## 1. 研究開始当初の背景

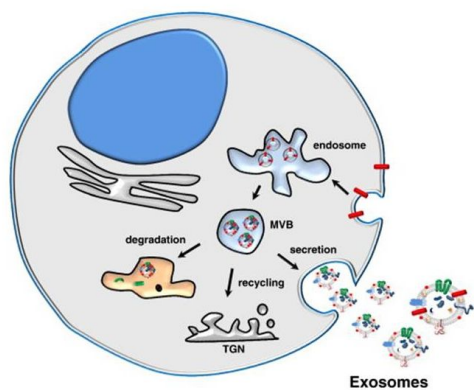
乾癬は全身性炎症性皮膚疾患で、そのうち関節症性乾癬は皮疹に関節炎、脊椎炎、腱附着部炎などの関節症状を併発し、進行すると手指関節破壊などを生じる。

日本では、全乾癬患者の約 1-15%に関節症性乾癬を合併すると考えられている。初期症状では、確定診断を行うことが困難で、関節症状が進行すると患者の QOL を著しく低下させるため、早期診断および早期治療が大切である。

しかしながら関節症性乾癬における、早期診断、治療効果判定のためのバイオマーカーは未だないため、バイオマーカーの同定が必要とされている。

## 2. 研究の目的

エクソソームは分泌細胞とその標的細胞の間で蛋白質や脂質を交換するだけでなく、その中に、生体内抗原や抗原ペプチド/組織適合性複合体を含む事が示され、免疫細胞間での抗原情報交換や、免疫細胞の活性化・不活性化等の免疫応答制御機能も持ち、さらに分泌細胞由来の mRNA や microRNA を含有することが明らかになりつつある。(図 1)



【図 1】

エクソソームはその中に、生体内抗原や抗原ペプチド/組織適合性複合体を含む事が示

され、さらに分泌細胞由来の mRNA や miRNA を含有することが明らかになりつつある。近年は IL-4 や IL-10 などの抑制系サイトカインで刺激された樹状細胞から分泌されたエクソソームが免疫抑制作用をもち、関節炎や炎症症状を抑制することが示された (C Yang et al.; International journal of rheumatology; 2012, S Kim et al.; JI; 2007)。

また抗原提示されたマクロファージ由来のエクソソームが炎症反応を誘導したり (S Bhatnagar et al.; Blood; 2007) 樹状細胞由来のエクソソームが、免疫寛容を誘導し、制御性 T 細胞を発現することが明らかにされてきた (Xiao Li et al.; Plos one; 2012)。

関節症性乾癬に関する研究は、jun-B/c-Jun ノックアウトマウスなどいくつかの動物モデルを用いた研究が行われている。また、遺伝的リスクファクターとして CW6、IL-23R、TNFAIP3 などの候補に挙がっており、免疫学的には Th1、Th17、などが尋常性乾癬と同様に重要なファクターであり、TNF、IL-1、IL-17、IL-22、IL-6 などのサイトカインが関与していると考えられているが、未だその全容は解明されていない。また、単球由来の樹状細胞の存在も、T 細胞の Th-17 への誘導や、所属リンパ節における抗原提示においても重要であると考えられている。

また、骨髄における間葉系由来の、破骨細胞による刺激が、皮膚や関節における炎症性免疫反応を引き起こすと考えられている。しかしながら、本研究におけるエクソソームに着目した関節炎の研究は近年始まったばかりであり、いまだ未知の部分の多い分野である。以上より本研究では、関節症性乾癬のバイオマーカーとして、エクソソームに含有される miRNA を同定し、関節症性乾癬の発症メカニズムの解明ならびに、新しい治療法の開発を目的とする。さらに乾癬患者におけるバイオマーカーとなるサイトカインの同定を行うことを目的とする。

### 3. 研究の方法

関節症性乾癬患者よりエキソソームを抽出し、エキソソーム含有 miRNA のプロファイリングを行い、疾患特異 miRNA を同定する事を目的とする。全ての患者に対し、倫理委員会で承認を受け、インフォームドコンセントを得て研究を行い、機関承認を得た上で行う。渉猟した乾癬患者の血清、病変皮膚からエキソソームを抽出し、miRNA 発現を、患者間、健常者と比較し最適条件について検討する。上記の最適化後に miRNA のマイクロアレイ分析を行い、クラスター解析にてターゲット遺伝子などの特定と機能解析を行う。

### 4. 研究成果

関節症性乾癬患者、尋常性乾癬より得られた血清からエキソソームを抽出した。さらに得られたエキソソームより microRNA を抽出し、マイクロアレイによる解析を行った。関節症性乾癬患者 vs. 尋常性乾癬、関節症性乾癬治療前後、尋常性乾癬治療前後で比較解析した。治療開始前後における乾癬患者において、数個の mircoRNA について有意差を認めており、現在解析中である。

さらに、関節症性乾癬患者、尋常性乾癬より得られた血清よりエキソソームを抽出した。抽出したエキソソームより cDNA 合成を行い、QC PCR panel による解析を行った。現在、解析結果を検討中である。

### 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 1 件)

RAC1 activation drives pathologic interactions between the epidermis and immune cells.  
J Clin Invest. 2016 Jul 1; 126(7):2661-77.

Winge MC, Ohyama B, Dey CN, Boxer LM, Li W, Ehsani-Chimeh N, Truong AK, Wu D, Armstrong AW, Makino T, Davidson M, Starcevic D, Kislak A, Nguyen NT, Hashimoto T, Homey B, Khavari PA, Bradley M, Waterman EA, Marinkovich MP.

(査読有)

[学会発表](計 1 件)

第 32 回日本乾癬学会学術大会

2017 年 9 月：東京

演題名：

久留米大学皮膚科における関節症性乾癬

23 症例のまとめ

発表者名：

**大山文悟**、大畑 千佳、南里 文、海江田 信

二郎、井田 弘明、名嘉真 武国

[図書](計 0 件)

なし

[産業財産権]

なし

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

大山 文悟(OHYAMA, Bungo)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：90461441

(2)研究分担者 なし  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：

(4)研究協力者

名嘉真 武国(NAKAMA, Takekuni)  
久留米大学・医学部・教授

大畑 千佳(OHATA, Chika)  
久留米大学・医学部・准教授

石井 文人(ISHII, Norito)  
久留米大学・医学部・准教授