

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08793

研究課題名(和文) 乾癬に併発するアトピー性皮膚炎・湿疹の病態解明

研究課題名(英文) Pathomechanism research of atopic dermatitis and eczema complicated with psoriasis

研究代表者

中島 英貴 (NAKAJIMA, HIDEKI)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・講師

研究者番号：70314995

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：乾癬とアトピー性皮膚炎を合併した症例において、臨床経過および血液検査の変化を検討したところ当初から乾癬とアトピー性皮膚炎を合併した症例においては、両疾患は非依存的に共存しており、どちらかの疾患を治療したとしても、別の疾患には治療効果がみられないと考えられる。しかしながら乾癬治療後にアトピー性皮膚炎を発症した症例においては、両疾患には因果関係があり乾癬治療を変更することによりアトピー性皮膚炎は改善すると推測される。
K5. Stat3C マウスにUVB 照射を行い、アトピー性皮膚炎様病変を誘導したところ病理組織で表皮内に好酸球浸潤、血清IgE 値の上昇と病変部でCXCL10 の発現上昇を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乾癬とアトピー性皮膚炎を当初から合併した場合と乾癬治療後にアトピー性皮膚炎を発症する場合があるが、これらは似て非なるものであることが臨床経過と血液検査の変動から明らかになった。乾癬とアトピー性皮膚炎を当初から合併した場合は両方の疾患を治療することが必要であるが、乾癬治療後にアトピー性皮膚炎を発症する場合は乾癬治療を変更することでアトピー性皮膚炎の改善が得られることがある。
乾癬とアトピー性皮膚炎の両方の病変を持つ動物モデルは、K5. Stat3c マウスにUVB を照射することで作成でき、誘導されたアトピー性皮膚炎様の病変は通常のアトピー性皮膚炎と炎症性プロファイルが異なることが示された。

研究成果の概要(英文)：In the case of psoriasis and atopic dermatitis, changes in clinical course and blood test were examined. In the case of psoriasis and atopic dermatitis from the beginning, both diseases coexist independently. Even if one of the diseases is treated, it is considered that the other disease has no therapeutic effect. However, in cases where atopic dermatitis develops after psoriasis treatment, there is a causal relationship between the two diseases, and it is presumed that atopic dermatitis will be improved by changing the psoriasis treatment.
When UVB irradiation was performed on K5. Stat3C mice to induce atopic dermatitis-like lesions, eosinophil infiltration into the epidermis, an increase in serum IgE level, and an increase in CXCL10 expression were observed in the pathological tissue.

研究分野：乾癬

キーワード：アトピー性皮膚炎 乾癬 K5. Stat3C マウス UVB CXCL10 好酸球 IgE

1. 研究開始当初の背景

乾癬に対し生物学的製剤による治療中に、激しい掻痒を伴いアトピー性皮膚炎様の紅斑・丘疹が出現することが多数報告されており、この病態を乾癬とアトピー性皮膚炎の合併であるのか、乾癬からアトピー性皮膚炎への移行と考えるのかということが議論されていた。乾癬患者で当初からアトピー性皮膚炎を合併した症例および、生物学的製剤投与後にアトピー性皮膚炎を発症した症例を通じて、治療に伴う臨床検査での IgE や好酸球の変動をみることにした。

さらに動物モデルとして乾癬モデルマウスである K5. Stat3C マウスに UVB を照射すると、足趾による背部の掻破回数が増加しアトピー性皮膚炎様の紅斑と落屑を認めたことから、このモデルマウスを使用して乾癬とアトピー性皮膚炎の病変を同一個体に生じさせて、病理組織学のおよびサイトカイン発現の変化を調べることにした。

2. 研究の目的

臨床において、乾癬とアトピー性皮膚炎を合併した症例および乾癬治療後にアトピー性皮膚炎を発症した症例を通じて、両者に共通する病態が存在するのかもしれないもしくは二つの疾患が同一個体に共存しているのかを明らかにする。

動物モデルにおいては乾癬モデルマウスを用いて乾癬様皮疹とアトピー性皮膚炎様皮疹を誘導し、両方の皮疹での病理学的あるいはサイトカインの遺伝子発現において共通する所見、もしくは異なる所見が存在するかを調べることにより、乾癬とアトピー性皮膚炎の病態形成を明らかにする。

3. 研究の方法

乾癬とアトピー性皮膚炎を合併した症例および乾癬治療後にアトピー性皮膚炎を発症した症例の治療経過を通じた臨床像および血液検査結果の変動をみる。

乾癬モデルマウスである K5. Stat3C マウスの背部を剃毛し、UVB 照射を連日行いアトピー性皮膚炎様皮疹を誘導して、後肢による背部の掻破回数および病変部の病理組織学的所見ならびに血清 IgE 値、サイトカインの遺伝子発現を調べた。さらにマウス耳介へのカルシポトリオール (MC903) 塗布によりアトピー性皮膚炎様皮疹を誘発し、反対の耳介にはフォルボールエステル (TPA) 塗布して乾癬様皮疹を誘導して、病理組織学的に相互に干渉がみられるかを検討した。

また MC903 塗布後にマウスの後肢による耳介の掻破回数が経時的に増加することから、MC903 塗布部皮膚におけるサイトカイン、ケモカインの発現および神経伸張因子、神経伸張阻害因子の発現を wild type (WT) マウスおよび乾癬の病態形成に関与しているロイシンリッチ-2 グリコプロテイン (LRG) が欠損したノックアウト (KO) マウスにおいて検討した。

さらに MC903 塗布部の皮膚において末梢神経線維が真皮上層に増加していたことから、免疫組織化学的に神経伸張阻害因子であるセマフォリン 3A (Sem3A) および神経成長因子 (NGF) の発現を検討し、血清中における両因子の変動も WT および LRG KO マウスにおいて検討した。

4. 研究成果

乾癬とアトピー性皮膚炎を合併した症例において、乾癬に対し内服治療を行ったところ乾癬は改善したもののアトピー性皮膚炎は全く改善がみられなかった。治療経過中において末梢血中の好酸球数、IgE 値にも変化はみられなかった。乾癬治療後にアトピー性皮膚炎を発症した症例においては、乾癬に対する内服治療後、乾癬・アトピー性皮膚炎ともに改善した。治療経過中において末梢血中の好酸球数、IgE の増加はみられなかった。少数例の検討にすぎないが、当初から乾癬とアトピー性皮膚炎を合併した症例においては、両疾患は非依存的に共存しており、どちらかの疾患を治療したとしても、別の疾患には治療効果がみられないと考えられる。しかしながら乾癬治療後にアトピー性皮膚炎を発症した症例においては、両疾患には因果関係があり乾癬治療を変更することによりアトピー性皮膚炎は改善すると推測される。実際の臨床においても乾癬に対する生物学的製剤治療後にアトピー性皮膚炎を発症した症例では、生物学的製剤の種類を変更することによりアトピー性皮膚炎が改善する場合があります、生体におけるサイトカインバランスの変化によってアトピー性皮膚炎が発症することを意味している。

K5. Stat3C マウスに UVB 照射を連日三ヶ月間照射すると、後肢による掻破回数は経時的に増加した (図 1) が、六ヶ月照射後には 4 倍ほどに増加することを認めた (図 2)。

さらに K5. Stat3C マウスに UVB 照射を連日六ヶ月間照射後の背部皮膚は鱗屑を伴う紅斑をびまん性に認め、病理組織では表皮内に海綿状態と好酸球浸潤を認め、アトピー性皮膚炎様の所

見を呈したことから、乾癬モデルマウスにおいて UVB 照射によりアトピー性皮膚炎を誘発することが可能であることが確かめられた。血清 IgE 値は UVB 照射三ヶ月後には、 $158 \pm 104.6 \text{ ng/ml}$ 、UVB 照射六ヶ月後には 426 ng/ml と経時的に上昇がみられた。また、UVB 照射部位のサイトカイン、ケモカイン発現において経時的に上昇がみられたのは、Th1 や Th17 細胞を誘導する CXCL10 のみであったことから、K5. Stat3C マウスへの UVB 照射によるアトピー性皮膚炎様病変部では通常のアトピー性皮膚炎と炎症性プロファイルが異なる可能性がある。

図 1 K5. Stat3C マウスへ UVB 照射 3 ヶ月後の経時的搔破回数 (n=3)

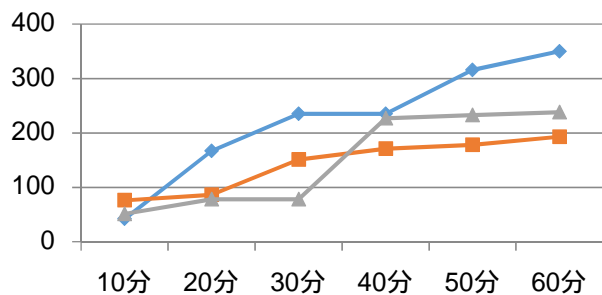


図 2 K5. Stat3C マウスへ UVB 照射 6 ヶ月後の経時的搔破回数 (n=2)

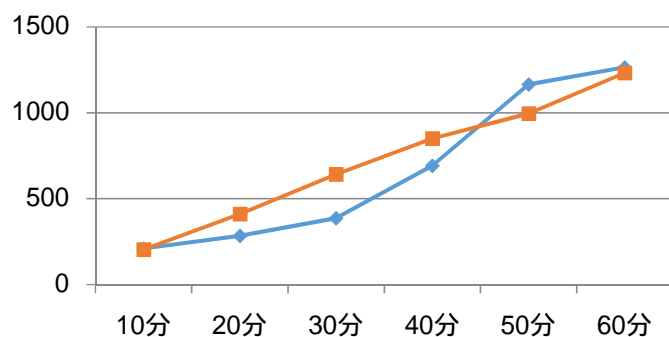
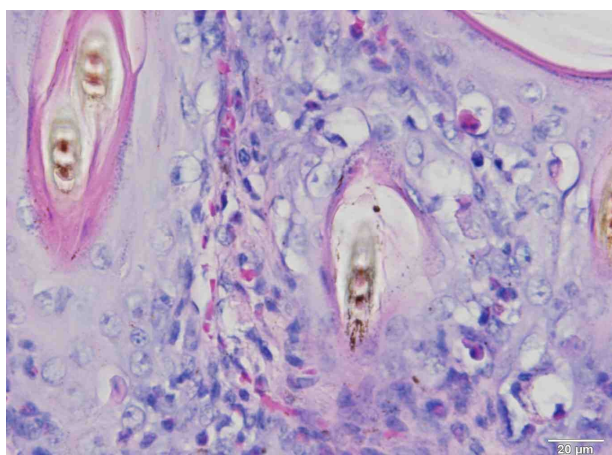


図 3 K5. Stat3C マウスへ UVB 照射 6 ヶ月後の背部皮膚病理組織



さらにマウス耳介へのカルシポトリオール (MC903) 塗布によりアトピー性皮膚炎様皮疹を誘発し、反対の耳介にはフォルボールエステル (TPA) 塗布して乾癬様皮疹を誘導して、病理組織学的に相互に干渉がみられるかを検討したところ、MC903 塗布部の表皮肥厚が増強し、TPA 塗布部の乾癬様皮疹部にも好酸球浸潤がみられたことから、両病変は血流を介して互いに干渉することが明らかになった。

MC903 マウス耳介塗布後 10 分間の搔破回数は WT マウスが LRG KO マウスと比較して優位に上昇しており (図 4) サイトカイン、ケモカインおよび神経伸張因子、神経伸張阻害因子の発現を検討したところ Sem3a の発現が LRG KO マウスにおいて WT と比較して低下がみられなかった (図 5)。また同様に MC903 塗布後の血清 Sem3a も LRG KO マウスにおいて WT と比較して低下がみられず (図 6) MC903 塗布部の免疫染色においても LRG KO マウスの真皮上層において Sem3A の発現が増強していたことから、アトピー性皮膚炎において LRG が Sem3a の発現を阻害し、神経線維の伸張を促進している可能性が示された。

図 4 WT, LRG KO マウスへ MC903 塗布後の 10 分間搔破回数

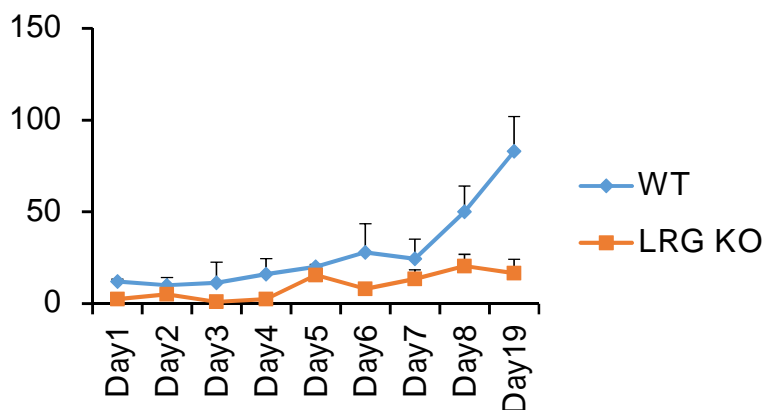


図 5 WT, LRG KO マウスの MC903 塗布部における Sem3a の発現

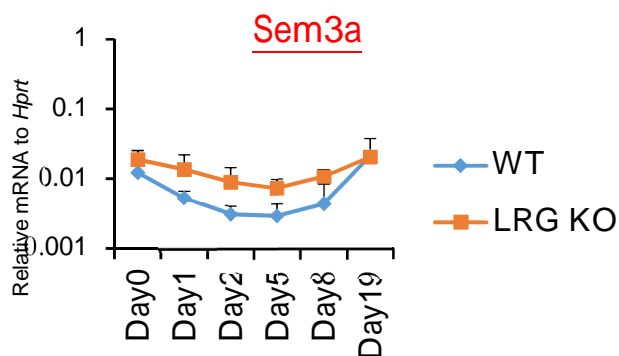


図 6 WT, LRG KO マウスに MC903 塗布後の血清 Sem3a

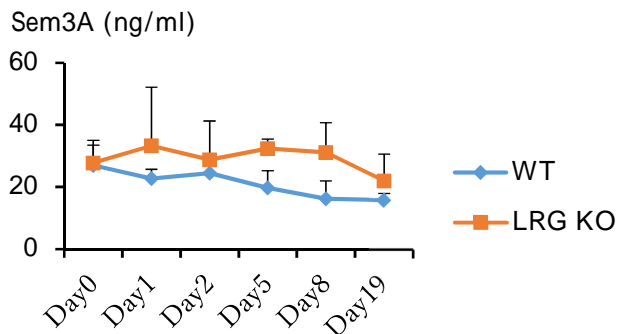
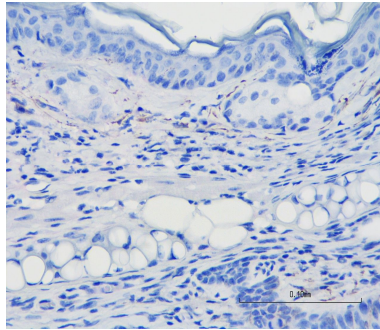
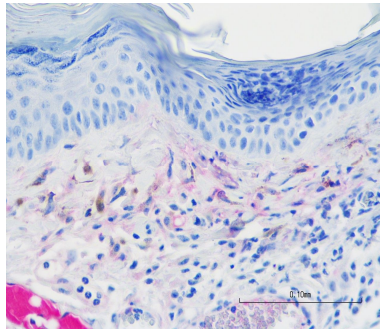


図 7 WT, LRG KO マウスの MC903 塗布部における Sem3a の免疫染色

WT



LRG KO



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakajima H, Nakajima K, Takaishi M, Ohko K, Serada S, Fujimoto M, Naka T, Sano S.	4. 巻 206
2. 論文標題 The Skin-Liver Axis Modulates the Psoriasiform Phenotype and Involves Leucine-Rich -2 Glycoprotein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1469-1477
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4049/jimmunol.2000502	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima H, Nakajima K, Serada S, Fujimoto M, Naka T, Sano S.	4. 巻 31
2. 論文標題 The involvement of leucine-rich -2 glycoprotein in the progression of skin and lung fibrosis in bleomycin-induced systemic sclerosis model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1120-1128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2021.1883841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中島 英貴、中島喜美子、高石 樹朗、大湖健太郎、世良田 聡、藤本 穰、仲 哲治、佐野 栄紀
2. 発表標題 乾癬病変に関わる皮膚 - 肝臓間の炎症軸とロイシンリッチ alpha-2 グリコプロテインの関与
3. 学会等名 第35回日本乾癬学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideki Nakajima
2. 発表標題 Leucine-rich-alpha-2 glycoprotein is involved in psoriasis development through acute systemic cytokine reduction
3. 学会等名 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	中島 喜美子 (NAKAJIMA KIMIKO) (20403892)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授 (16401)	
研究 分担者	佐野 栄紀 (SANO SHIGETOSHI) (80273621)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授 (16401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------