

平成22年 10月1日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790799

研究課題名 (和文)

円形脱毛症患者における制御性 T 細胞の解析-病因解明と新規治療にむけて-

研究課題名 (英文)

Analysis of regulatory T cells in patients with alopecia areata.

研究代表者

荒川 明子 (ARAKAWA AKIKO)

京都大学 医学研究科 助教

研究者番号：80432368

研究成果の概要 (和文)：

自己免疫機序が想定される円形脱毛症の患者で、制御性 T 細胞 (以下 Treg) を、末梢血単核球をフローサイトメトリーで、円形脱毛症と他の炎症性脱毛の毛包周囲浸潤リンパ球を免疫染色で解析した。円形脱毛症患者末梢血中の FOXP3⁺ 細胞は健常人より減少していた。FOXP3⁺ 細胞は急性期よりも慢性期に少なく、限局型よりも広範型症例で減少していた。また、FOXP3⁻CD25⁺ 細胞は健常人より減少しているが、病期や脱毛範囲とは関連しなかった。毛包周囲浸潤リンパ球中の FOXP3⁺細胞は、円形脱毛症では少なかった。組織内 FOXP3⁺細胞も、急性期よりも慢性期に少なく、限局型よりも広範型症例で、より減少していた。これらの Treg の異常は、IL-2promotor の functional な SNP と関連する可能性がある。

研究成果の概要 (英文)：

Background Alopecia areata (AA) is a common hair loss disease, characterized by perifollicler lymphocytic infiltration. Many reports suggest that AA is a tissue-restricted autoimmune disease. FOXP3⁺ Regulatory T cells (Tregs) are thought to play an important role in maintaining the peripheral immune tolerance. It is also reported that rare systemic autoimmune disease, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is frequently associated with alopecia areata. IPEX is caused by mutation of FOXP3 or CD25.

Objectives To evaluate CD25 or FOXP3 expressing cells in patients with AA

Methods We analyzed peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of AA patients by flowcytometry and perifollicler infiltration in AA legions by immunohistochemistry. We compared these results and the disease severity.

Result The ratio of FOXP3⁺cells and CD25⁺ FOXP3⁻cells cells in CD4⁺cells were significantly decreased in PBMC of alopecia areata patients. The decrease of FOXP3⁺cells was associated with more extended hair loss, prolonged disease course and active hair loss, while the

decreased CD25⁺ FOXP3⁺ cells were not. The ratio of FOXP3⁺ cells in CD4⁺ cells around hair follicles were also decreased in alopecia areata compared to dermal infiltration in psoriasis skin, which was equivalent to those in cutaneous lupus erythematosus.

Conclusion We observed that patients with alopecia areata were associated with immunodysregulation revealed by the decrease of FOXP3⁺ cells and CD25⁺ cells in circulating CD4⁺ cells. Our study suggested close correlation between these lymphocyte phenotypes, and disease onset and severity of autoimmunity to hair follicles.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：(1) 円形脱毛症 (2) 自己免疫 (3) IL-2

(4) 制御性T細胞 (5) FOXP3 (6) CD25

1. 研究開始当初の背景

【目的】円形脱毛症はリンパ球を介した自己免疫機序が想定される頻度の多い炎症性脱毛である。制御性T細胞(以下 Treg)は、末梢で自己免疫反応を抑制し、Tregの分化、機能に重要な転写因子 FOXP3 は、Tregを同定する目的で使われる。IL-2 受容体サブユニットの CD25 も制御性T細胞に高発現することが知られている。FOXP3 遺伝子変異でおこる全身性自己免疫疾患；IPEX では、Treg 機能不全から多臓器に自己免疫反応と高頻度に円形脱毛症を合併し、Treg 機能不全が円形脱毛症をおこす可能性が提示される。また、CD25 の変異でも IPEX 様の病態がおこる。そこで、逆に円形脱毛症に Treg 機能不全を合併するか、Treg 機

能不全が円形脱毛症の病態にどのように関与するかを調べた。

【意義】円形脱毛症は全人口の1.7%は生涯に一度は罹患するとされる。免疫反応は、毛包特異的におこり、白斑や、甲状腺などの他の自己免疫疾患の合併が多い。シェーグレン病などに次いで、最も頻度の多い組織特異的自己免疫疾患と考えられている。円形脱毛症では、毛包周囲のリンパ球浸潤が特徴的とされ、免疫反応に伴って、毛包毛周期が退行性的変化をおこし、脱毛を来すと考えられている。本研究は、円形脱毛症を組織特異的疾患特異的自己免疫疾患研究のための疾患モデルとしての特徴をおこして行われた。

円形脱毛症の研究を通して、組織特異的自

己免疫疾患に対する以下の疑問が解き明かされることが期待される。①円形脱毛症患者の多くは自然治癒し、7%の症例が慢性化する。つまり、多くの症例では、同じプロトタイプの免疫反応が自然治癒し、一部の症例で、遷延化するのとはなぜか。

また、円形脱毛症は、他の自己免疫疾患よりも組織へアクセスしやすく、さらに、円形脱毛症では、免疫反応に対して、毛包が経時的な形態学的反応をおこし、組織反応の形態的な特徴をとらえやすい。

2. 研究の目的

円形脱毛症患者における制御性T細胞の解析

円形脱毛症にTreg機能不全を合併するか、Treg機能不全が円形脱毛症の病態にどのように関与するかを調べた。

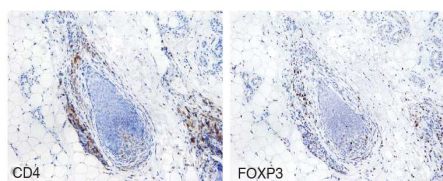
3. 研究の方法

円形脱毛症患者と健常者、乾癬患者の末梢血単核球をフローサイトメトリーで解析した。円形脱毛症と他の炎症性脱毛の毛包周囲浸潤リンパ球を免疫染色で解析した。

4. 研究成果

【結果】円形脱毛症患者末梢血中のFOXP3⁺細胞は健常人より有意に減少していた。円形脱毛症患者末梢血のFOXP3⁺細胞は急性期よりも慢性期に少なく、限局型よりも広範型症例で減少していた。また、FOXP3⁺CD25⁺細胞は健常人より有意に減少しているが、病期や脱毛範囲とは関連しなかった。

毛包周囲浸潤リンパ球中のFOXP3⁺細胞は、他の炎症性脱毛に比べ、円形脱毛症では有意に少なかった。組織内FOXP3⁺細胞も、急性期よりも慢性期に少なく、限局型よりも広範型でより減少していた。これらのリンパ球分画の異常は、IL-2promotorのfunctionalなSNPと関連していた。



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4件)

① A. Arakawa 他 査読有り

Genotyping of Trichophyton tonsurans isolate from a Japanese boy reveals infection in the U.S.A.

Clin Exp Dermatol,2009(47)885-887

② T Takai, A Arakawa 他 査読有り

Anterior neural development requires Dvl1, a matrix-associated protein that attenuates canonical Wnt signaling via the Ror2 pathway
Development in press

③ 荒川 明子 査読無し

糖尿病と皮膚真菌症.

月刊 糖尿病

2010(2), 102-106

④ Fujii H, A Arakawa 他 査読有り

A case of atypical sporotrichosis of multifocal cutaneous ulcers.

Clin Exp Dermatol 2008 Mar;33(2):135-8

[学会発表] (計5件)

① A. Arakawa et al; Dysregulation of both effector and regulatory FOXP3⁺cells in patients with alopecia areata Aegean Conference 2009.Oct.4

② A. Arakawa et al; Activation of both effector and regulatory Tcells in patient with malignant melanoma Cancer Immunotherapy 2009.Sep.30

③ A. Arakawa et al; Activation of both effector and regulatory Tcells in patient with malignant melanoma 日本研究皮膚科学会 2009.Dec.4

④ H Fujii, A. Arakawa et al; Dysregulation of both effector and regulatory FOXP3⁺cells in patients with malignant melanoma 日本研究皮膚科学会; 2009.Dec.4

⑤ A. Arakawa et al; 慢性皮膚粘膜カンジダ症患者の制御性T細胞の解析 沖縄感染症フォーラム 2010.Feb.14

〔図書〕(計5件)

- ① 荒川 明子、宮地 良樹 「脱毛」臨床医学の展望、日本医事新報 p3-4 2008
- ② 荒川 明子 スキンケア最前線 120 2009
- ③ 荒川 明子 薬局で役に立つ皮膚科治療役 *FAQ* p120 2009
- ④ 荒川 明子 「女性型脱毛」 WHAT'S NEW in 皮膚科学 2009. p133 2008
- ⑤ 荒川 明子 「ステロイドパルス療法の評価」 WHAT'S NEW in 皮膚科学, 2010 p225 2009

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荒川 明子 (ARAKAWA AKIKO)
京都大学 医学研究科 助教

研究者番号：80432368