

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16214

研究課題名（和文）沖縄に多発する化膿性汗腺炎に生じる線維化や疼痛の理解と治療標的の網羅的探索

研究課題名（英文）Comprehensive search for therapeutic targets and understanding of fibrosis in hidradenitis suppurativa

研究代表者

大嶺 卓也（Takuya, Omine）

琉球大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：50880738

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：病変部のトランスクリプトーム解析の結果、化膿性汗腺炎では、健常コントロールや他疾患と比較してCTGFやCOL1A1、COL3A1、COL14A1、ELNなどの遺伝子が高発現しており独特の遺伝子発現がみられた。またB細胞の一群であるMZB1細胞に関連する遺伝子の高発現がみられた。化膿性汗腺炎病変部の免疫染色ではMZB1陽性細胞が多く見られ、CTGFとも共染された。健常線維芽細胞にCTGFを添加したところ、添加濃度に応じてCOL1A1などの遺伝子の高発現がみられた。以上より、化膿性汗腺炎ではB細胞の一群であるMZB1細胞がCTGFを産生することで病変部の線維化をきたしていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化膿性汗腺炎は欧米では多くみられるが、東アジアでは比較的まれな疾患である。しかし、沖縄県はアジアの中では例外的に患者が多い地域であり、さらに性差などの臨床的な特徴も欧米と異なることがわかっている。遺伝的背景をもとに、病態が人種によって異なることが予想され、本研究を発信することは、治療法の開発も含め意義があり患者に還元できる可能性が高いと考える。

研究成果の概要（英文）：Transcriptome analysis of lesions revealed that genes such as CTGF, COL1A1, COL3A1, COL14A1, and ELN were highly expressed in hidradenitis suppurativa compared to healthy controls and other diseases. High expression of genes associated with MZB1 cells, a group of B cells, was also observed. Immunostaining of hidradenitis suppurativa lesions revealed many MZB1-positive cells, which were CD79+, CD38+, CD138+, and CD20- cells, and co-stained with CTGF. When CTGF was added to healthy fibroblasts for 24 hours, high expression of COL1A1 and COL3A1 elastin was observed depending on the added concentration.

These results demonstrate that MZB1 cells, a group of B cells, produce CTGF in hidradenitis suppurativa, leading to fibrosis in lesions.

研究分野：皮膚科学関連

キーワード：化膿性汗腺炎 線維化 サイトカイン

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

## 1. 研究開始当初の背景

本研究課題の対象である化膿性汗腺炎は、乾癬や壊疽性膿皮症等と同様に、無菌性に表皮や付属器に好中球が稠密に浸潤する好中球性皮膚症の一型である。思春期以降に発症し、臀部や腋窩、鼠径部などに強い熱感や疼痛を伴う結節や瘻孔を多発し、年余におよぶ強い線維化を伴う瘢痕を形成する。持続する慢性炎症により瘢痕癌の発生源ともなりうる。

沖縄県・琉球諸島では、その歴史的、民俗的独自性や食生活を含めた生活環境の違いを背景として、この地域に特有の皮膚病が発症する。頭部血管肉腫は琉球諸島全域に世界頻度の3-5倍で発症し、宮古諸島の高齢男性は古典型カポジ肉腫を本州男性の1000倍頻度で発症する。若年層以降の高度肥満に強く関連し、乾癬、中でも重度の乾癬性関節炎の患者も多い。本研究課題の対象である化膿性汗腺炎は、乾癬類縁の炎症性皮膚疾患であり、日本国内では沖縄県において患者が多く存在する。

## 2. 研究の目的

化膿性汗腺炎は、腋窩や鼠径部、臀部などの終毛性毛包に生じた炎症が、皮下硬結や瘻孔を形成し、組織破壊的に線維化の強い瘢痕へ進行する慢性に経過する好中球性の炎症性皮膚疾患である。乾癬等と同様に自己炎症性疾患と考えられ、抗TNF $\alpha$ や抗IL-17製剤の有効性が知られるが、不応例や改善後も瘢痕を残す症例も多く、その病態は明らかではない。本課題では、他の自己炎症性皮膚症との病態の異同を明らかにし、線維化因子の発現細胞の同定や、治療標的となる蛋白の同定を目標とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 病態解明のための遺伝子発現解析

化膿性汗腺炎6検体、壊疽性膿皮症6検体、膿疱性乾癬6検体、健常皮膚6検体からRNAを抽出しトランスクリプトーム解析を行う。

トランスクリプトーム解析による網羅的な遺伝子発現の変動解析では、数千近い多数の統計学的有意差を持った遺伝子が検出される。複数種類の統計学的解析を行い、層状に絞り込みを行うことで、化膿性汗腺炎の病態に関与する遺伝子を抽出する。

### (2) 解析結果の検証と治療標的分子の探索

#### ①ヒト線維芽細胞を用いた実験

ヒト線維芽細胞にトランスクリプトーム解析で見出したサイトカインを添加し、化膿性汗腺炎に特徴的なコラーゲン群や弾性線維などの発現が亢進するか、さらに化膿性汗腺炎型の線維化に必須の因子は何であるのかを、リアルタイムPCR法を用いて確認する。患者の末梢血白血球を用いたシングルセルRNAシーケンス解析を行い、それぞれの細胞が産生するサイトカインや、表面マーカーの特定を行う。

## ②免疫染色での確認

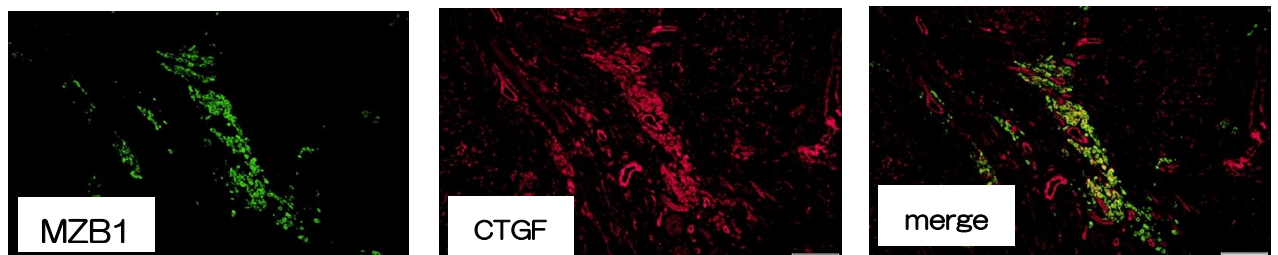
これまでの予備的解析や上記の実験で抽出した疾患特異的蛋白の局在を、病変部検体の免疫染色で確認する。

## 4. 研究成果

病変部のトランスクリプトーム解析の結果、化膿性汗腺炎では、健常コントロールや他疾患と比較して CTGF や COL1A1、COL3A1、COL14A1、エラスチン(ELN)などの遺伝子が高発現しており独特の遺伝子発現がみられた。また B 細胞の 1 群である MZB1 細胞に関連する遺伝子の高発現がみられた。化膿性汗腺炎病変部の免疫染色では MZB1 陽性細胞が多く見られ、それらは CD79+、CD38+、CD138+、CD20-の細胞であり、CTGF と共染された。健常線維芽細胞に CTGF を 24 時間添加したところ、添加濃度に応じて COL1A1、COL3A1 エラスチンの高発現がみられた。

以上の結果より、化膿性汗腺では B 細胞の一群である MZB1 細胞が CTGF を産生することで病変部の線維化をきたしていることが明らかになった(図)。

(図)MZB1 細胞が CTGF を産生し線維化に寄与している



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 5件）

1. 著者名 大嶺 卓也, 高橋 健造	4. 巻 21
2. 論文標題 【食生活と皮膚疾患-どのように食事指導するか?】(Part1.) 食事が病態修飾因子となる疾患 食事指導からの治療(治療2) 食生活と化膿性汗腺炎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Visual Dermatology	6. 最初と最後の頁 551-555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 大嶺 卓也	4. 巻 324
2. 論文標題 化膿性汗腺炎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Derma	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 大嶺 卓也, 高橋 健造	4. 巻 43
2. 論文標題 【好中球が関与する皮膚病】化膿性汗腺炎, 乾癬, 壊疽性膿皮症 TNF- が関与する好中球性皮膚症の相違	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 皮膚病診療	6. 最初と最後の頁 390-396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 葉山 惟大, 井上 里佳, 大槻 マミ太郎, 大嶺 卓也, 門野 岳史, 黒川 一郎, 佐藤 伸一, 清水 宏, 高橋 健造, 鳥居 秀嗣, 乃村 俊史, 林 健太郎, 林 伸和, 藤田 英樹, 前川 武雄, 森田 明理, 吉崎 歩, 照井 正, 化膿性汗腺炎診療の手引き策定委員会	4. 巻 131
2. 論文標題 化膿性汗腺炎診療の手引き2020	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本皮膚科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yonamine Shuhei, Omine Takuya, Miyagi Takuya, Yamamoto Yuichi, Yamaguchi Sayaka, Hamaguchi Yasuhito, Takahashi Kenzo	4. 巻 4
2. 論文標題 Myocarditis in a patient with anti OJ and Th/To autoantibody positive overlap syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 146 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12187	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7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 大嶺卓也, 堀川知久, 宮城拓也, 高橋健造
2. 発表標題 ネコ搔傷によるPasteurella multocida感染症の1例
3. 学会等名 第111回群馬地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮城 拓也, 與那嶺 周平, 大嶺 卓也, 山口 さやか, 高橋 健造
2. 発表標題 食物アレルギーと生きる カシューナッツでアナフィラキシーを生じた航空機操縦士への対応の経験
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下地 志月, 大嶺 卓也, 林 健太郎, 山城 充士, 高橋 健造
2. 発表標題 センチネルリンパ節生検が有用であった前胸部有棘細胞癌の一例.
3. 学会等名 第94回沖縄地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大嶺 卓也, 林 健太郎, 山口 さやか, 高橋 健造
2. 発表標題 化膿性汗腺炎の疫学 沖縄と日本, アジアと欧米との比較で見えてきた地域特異性など.
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大嶺卓也, 與那嶺周平, 宮城拓也, 高橋健造
2. 発表標題 NSAID不耐症様の経過と症状を呈した成人T細胞白血病リンパ腫の1例.
3. 学会等名 第73回日本皮膚科学会西部支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮城拓也, 大嶺卓也, 山口さやか, 高橋健造
2. 発表標題 頭部毛包周囲炎, 囊腫性ざ瘡にアダリムマブが著効した1例.
3. 学会等名 第85回日本皮膚科学会東京支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aoi Ohira, Takuya Omine, Daisuke Utsumi, Sayaka Yamaguchi, Kenzo Takahashi.
2. 発表標題 Spatial distribution of KLK, SPINK, and SERPIN family proteins contributes to dense stratum corneum of normal sole skin and PPK phenotypes.
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID) (国際学会)
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------