

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16232

研究課題名（和文）喫煙と扁桃上皮に着目した掌蹠膿疱症の発症メカニズムの解明

研究課題名（英文）Exposure to cigarette smoke extract underlies the pathogenesis of palmoplantar pustulosis via IL-17A-induced IL-36 $\gamma$ ; production in tonsillar epithelial cells.

研究代表者

小林 景樹 (Kobayashi, Keiju)

札幌医科大学・医学部・訪問研究員

研究者番号：50828085

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）：掌蹠膿疱症に対する扁桃摘出の有効性に着目し、扁桃上皮細胞に対して、タバコ抽出液で刺激すると、IL-17受容体の発現が亢進した。IL-17AはIL-36  $\gamma$ の主なinducerであることが知られているが、タバコ抽出液とIL-17Aで扁桃上皮細胞を共培養すると、IL-36の遺伝子発現がsynergisticに誘導され、タンパクレベルでも強力な発現誘導がかかることをELISA実験で確認した。次に摘出扁桃を用いた免疫組織学的検討で掌蹠膿疱症患者の扁桃組織ではIL-36  $\gamma$ が高発現していることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

The main findings in our study are that (1) smoking is involved in both the onset and the subsequent severity of PPP, especially in women; and (2) stimulation with the cigarette smoke extract significantly increased the expression of IL-36 in tonsillar epithelial cells.

研究成果の概要（英文）：Palmoplantar pustulosis (PPP) is characterized by sterile pustules on the palms and/or soles. A strong association between PPP and tobacco smoking was reported and an elevated serum level of interleukin (IL)-17A in PPP patients was also reported. We investigated the relationship between the smoking index and the severity of the clinical condition of PPP, and the in vitro dynamics of IL-36 in human tonsillar epithelial cells under exposure to a cigarette smoke extract (CSE). Immunohistochemical examinations showed that IL-36 was highly expressed in tonsillar epithelial cells from PPP patients but not those from recurrent tonsillitis patients without PPP. The in vitro study revealed that IL-17A synergistically induced a release of IL-36 under the CSE exposure. These results suggest that a local production of IL-36 by epithelial cells induced by cigarette smoke exposure plays an important role in the pathogenesis of PPP.

研究分野：dermatology

キーワード：smoking

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

掌蹠膿疱症は慢性に経過する難治性の皮膚疾患である。喫煙歴のある中高年の女性に好発し、本邦では男女比が 1:2 であることが報告されており、病巣感染治療の有効性が知られている。しかし、受動喫煙の影響や、喫煙量と皮疹重症度の関係、喫煙がおよぼす性差など不明な点が多い。また病態メカニズムもほとんど不明である。

### 2. 研究の目的

喫煙に関連する炎症性皮膚疾患の病態メカニズムならびに新たな治療法の開発のきっかけになるような研究を行うことを目的とする

### 3. 研究の方法

扁桃上皮細胞やケラチノサイトを喫煙または IL-17 で刺激することで誘導されるサイトカインや抗菌ペプチドの解析を行う

### 4. 研究成果

掌蹠膿疱症に対する扁桃摘出の有効性に着目し、扁桃上皮細胞に対して、タバコ抽出液で刺激すると、IL-17 受容体の発現が亢進した。IL-17A は IL-36 gamma の主な inducer であることが知られているが、タバコ抽出液と IL-17A で扁桃上皮細胞を共培養すると、IL-36 の遺伝子発現が synergistic に誘導され、タンパクレベルでも強力な発現誘導がかかることを ELISA 実験で確認した。次に摘出扁桃を用いた免疫組織学的検討で掌蹠膿疱症患者の扁桃組織では IL-36 gamma が高発現していることを確認した。一方で患者血清 IL-36 gamma の上昇はみられなかったことから、掌蹠膿疱症は限局性の IL-36 関連疾患であると考えられた。しかし、扁桃組織の IL-36 gamma がどのように掌蹠病変の形成に関与するのかわかり不明であり、今後の検討課題である。一方で、肺から吸収され、血中に溶解したタバコ成分が直接、掌蹠部で IL-8, IL-36 を誘導する可能性も考えられる (図)。また、喫煙が関与する皮膚疾患は乾癬、掌蹠膿疱症、化膿性汗腺炎であるが、いずれも皮膚病変部で IL-36 が高発現しているという共通点がある。したがって、タバコ抽出液と IL-17A の共培養で IL-36 gamma が強力に

誘導されるという知見は、これら 3 つの皮膚疾患の病態を説明するうえで極めて重要である。

最新の研究で上皮細胞に対する細菌感染が IL-36 gamma を誘導し、免疫の最前線でアラミンとしての機能を持つことが報告された。すなわち、喫煙刺激だけでなく病巣感染によっても IL-36 gamma が強力に誘導され、掌蹠膿疱症の病態に関与する可能性が示唆され、現在 IL-36 をターゲットとした生物学的製剤の治験が進行中である。一方で、掌蹠膿疱症の始まりは表皮内水疱であることが知られている。表皮内水疱とはすなわち汗のことであり、掌蹠膿疱症は汗が関与する疾患であると考えられる。今後の展望としては表皮内水疱(汗)中の抗菌ペプチドやタバコ成分の解析、病巣感染によって引き起こされる免疫動態の解析が病態メカニズム解明の鍵になると考えられる。同時に治療ターゲットとなり得るサイトカインやケモカインの探索も必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kobayashi K, Kamekura R, Kato J, Kamiya S, Kamiya T, Takano K, Ichimiya S, Uhara H.	4. 巻 141
2. 論文標題 Cigarette smoke underlies the pathogenesis of palmoplantar pustulosis via an IL-17A-induced production of IL-36gamma in tonsillar epithelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 1533, 1541
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jid.2020.09.028. Epub 2020 Nov 12.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小林景樹
2. 発表標題 喫煙が関与する 掌蹠膿疱症の発症メカニズム
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

掌蹠膿疱症に対する扁桃摘出の有効性に着目し、扁桃上皮細胞に対して、タバコ抽出液で刺激すると、IL-17受容体の発現が亢進した。IL-17AはIL-36 gammaの主なinducerであることが知られているが、タバコ抽出液とIL-17Aで扁桃上皮細胞を共培養すると、IL-36の遺伝子発現がsynergisticに誘導され、タンパクレベルでも強力な発現誘導がかかることをELISA実験で確認した。次に摘出扁桃を用いた免疫組織学的検討で掌蹠膿疱症患者の扁桃組織ではIL-36 gammaが高発現していることを確認した。一方で患者血清IL-36 gammaの上昇はみられなかったことから、掌蹠膿疱症は限局性のIL-36関連疾患であると考えられた。しかし、扁桃組織のIL-36 gammaがどのように掌蹠病変の形成に関与するのかわかり不明であり、今後の検討課題である。一方で、肺から吸収され、血中に溶解したタバコ成分が直接、掌蹠部でIL-8, IL-36を誘導する可能性も考えられる（図）。また、喫煙が関与する皮膚疾患は乾癬、掌蹠膿疱症、化膿性汗腺炎であるが、いずれも皮膚病変部でIL-36が高発現しているという共通点がある。したがって、タバコ抽出液とIL-17Aの共培養でIL-36 gammaが強力に誘導されるという知見は、これら3つの皮膚疾患の病態を説明するうえで極めて重要である。

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