

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 1日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591226

研究課題名（和文） メタボリックシンドロームとしての乾癬-レプチンの関与について

研究課題名（英文） Psoriasis as a metabolic syndrome-the role of leptin

## 研究代表者

中島 英貴（NAKAJIMA HIDEKI）

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号：70314995

研究成果の概要（和文）：乾癬患者では、メタボリックシンドロームを伴うことが多い。脂肪組織から分泌されて肥満を促進するレプチンの血液中の濃度を調べたところ、乾癬患者では高値であった。また脂肪から分泌され炎症を起こすケマリンも、同様に高値であり、乾癬モデルマウスの皮膚病変においても発現が増加していた。メタボリックシンドロームによって、脂肪からの炎症物質が増加し、乾癬の発症に関与する可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Many psoriatic patients are associated with metabolic syndrome. Serum levels of leptin, which are derived from adipose tissue and promote obesity, were significantly higher in psoriatic patients than in controls. In addition, chemerin, which are also derived from adipose tissue and initiate inflammation, were elevated in the serum of psoriatic patients. The expression of chemerin was upregulated in the skin lesions of psoriatic model mice. Increased inflammatory adipocytokines from adipose tissue are possibly involved in the development of psoriasis.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：皮膚診断学、乾癬、メタボリックシンドローム、レプチン、ケマリン

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 乾癬患者にメタボリックシンドロームが有意に多く見られることが報告されている。メタボリックシンドロームにおいては、脂肪細胞から分泌されるアディポカインであるアディポネクチンやレプチンがその発症に関与しており、アディポネクチンは低値を、レプチンは高値を示す。

(2) レプチンはエネルギー代謝調節以外に、免疫応答において重要な役割を担い、T細胞、マクロファージへの関与のみならず、表皮角化細胞の増殖、接着因子の発現、血管新生にも関与している。

(3) 乾癬とメタボリックシンドロームとの関連を明らかにすることは、新たな側面から乾癬の病態をとらえ、乾癬の治療に新た

な突破口を開く可能性がある。

## 2. 研究の目的

メタボリックシンドロームの指標の一つであるアディポカインの乾癬の病態に対する役割を解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 乾癬患者における血清アディポネクチン、レプチン、ケマリン値、乾癬の重症度との関連、BMI との関連について検討する。

(2) 乾癬病変部でのレプチンとケマリンの発現について、病期のいつごろに、どの細胞において産生され、乾癬の免疫反応においていかなる役割を担っているかについて解析する。

## 4. 研究成果

(1) レプチン(図1)、ケマリン(図2)は、正常人と比較して乾癬患者血清中で高値であることを認めた。総アディポネクチン値は乾癬患者血清において有意な変化はみられなかったが、高分子量アディポネクチンは低値を示した。乾癬の重症度とこれらのアディポカインの有意な相関はみられなかった。BMI とレプチンは有意な正の相関がみられたが(図3b)、他のアディポカインとの有意な相関はみられなかった(図3a)。またアディポサイトカインとTh17 関連サイトカインの相関を検討したところ、正常人においてはケマリンとレジスチン間および総アディポネクチンと高分子量アディポネクチン間に正の相関がみられた。一方乾癬患者において、レジスチンとTNF- $\alpha$  間およびアディポネクチンとIL-22間に正の相関、レチノール結合蛋白-4 とIL-6間に負の相関が認められたが、レプチンとIL-6間には有意な相関はみられなかった。乾癬の発症にアディポサイトカインとTh17 関連サイトカインの相互作用が関与していると考えられる(表1)。

図1 乾癬患者、湿疹、健常人における血清レプチン値

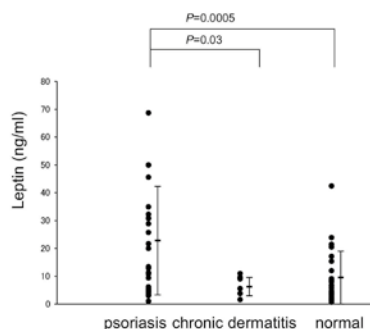


図2 乾癬患者、湿疹、健常人における血清ケマリン値

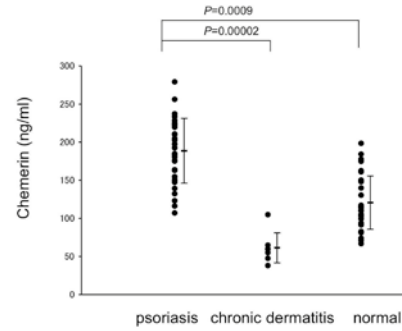


図3a 乾癬患者、健常人における血清ケマリンとBMI の相関

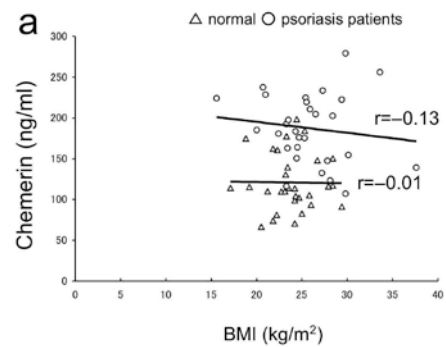


図3b 乾癬患者、健常人における血清レプチンとBMI の相関

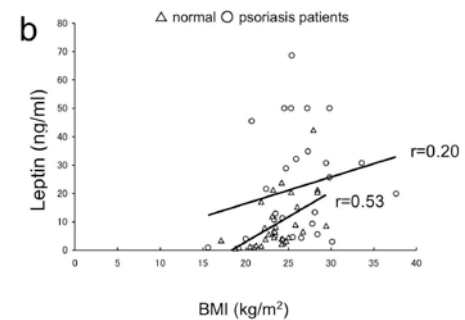


表1  
Th-17 サイトカインとアディポカインの相関

	IL-6	IL-22	TNF-alpha
IL-6	-	-	-
IL-22	0.18	-	-
TNF-alpha	-0.08	-0.05	-
Chemerin	0.11	-0.21	0.04
Leptin	0.32	-0.23	0.01
Adiponectin	0.01	0.60 <sup>†</sup>	-0.08
HMW-adipo- nectin	-0.02	0.14	-0.28
RBP-4	-0.45*	-0.17	-0.03
Resistin	0.08	-0.00	0.45*

HMW, high molecular weight; RBP, retinol binding protein. \* $P < 0.05$ , <sup>†</sup> $P \leq 0.01$ .

(2) 乾癬患者皮膚におけるケマリンの発現を免疫組織化学で検討したところ、予想に反して表皮細胞での発現は正常皮膚(図4)よりも減少し(図5)、治療後に回復がみられた(図6)。このことから、表皮細胞においてケマリンは炎症を抑制する機能を有することが推測される。

図4 正常皮膚ケマリン染色

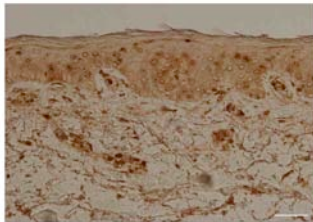


図5 乾癬病変部ケマリン染色

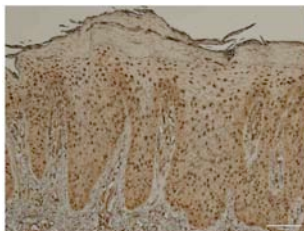
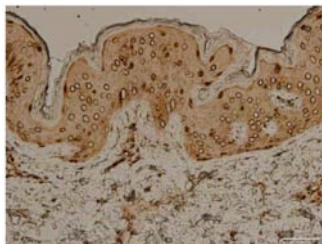


図6 乾癬病変部治療後ケマリン染色



乾癬モデルであるK5.Stat3C Tg マウスにおいてケマリンの発現をRT-PCR で検討したところ、テープストリッピング刺激により、刺激直後からケマリンの発現は増加し、48時間後には発現が減少した。ケマリンは、外的刺激に対し、初期には炎症を促進する可能性が考えられた。

メタボリック症候群の存在によるアディポカインの増加が、乾癬の発症における炎症促進もしくは抑制に関与していることが、乾癬患者および乾癬モデルマウスにおいて明らかになった。

## 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 5 件)

- ① Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Sano S. Clear association between serum levels of adipokines and T-helper 17-related cytokines in patients with psoriasis. Clin Exp Dermatol. 38:66-70, 2013 査読有り
- ② 中島英貴, 志賀建夫, 高田智也, 樽谷勝仁, 佐野栄紀: アダリムマブが奏効した関節炎を伴う汎発性膿疱性乾癬、Visual Dermatology. 11:544-548, 2012 査読有り
- ③ Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Sano S. The role of pigment epithelium-derived factor as an adipokine in psoriasis. Arch Dermatol Res. 304:81-84, 2012 査読有り
- ④ Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Morishige R, Sano S. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients. Archives of Dermatological Research, 303:451-455, 2011 査読有り
- ⑤ Nakajima H, Nakajima K, Nagano Y, Yamamoto M, Tarutani M, Takahashi M, Takahashi Y, Sano S. Circulating chemerin is upregulated in psoriasis. J Dermatol Sci, 60:45-47, 2010 査読有り

[学会発表] (計 6 件)

- ① 中島英貴: シンポジウム 1 乾癬基礎研究の最前線 乾癬の新しいバイオマーカー. 第 27 回日本乾癬学会、新潟、2012.9.7
- ② Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Morishige R, Sano S: Clear association between serum levels of adipokines and Th17

-related cytokines in patients with psoriasis.

2<sup>nd</sup> Eastern Asia Dermatology Congress,  
Beijing, China, 2012. 6. 13

- ③ 中島英貴、中島喜美子、樽谷勝仁、佐野栄紀、森重隆次：乾癬患者における免疫・脂肪組織サイトカインのプロファイル解析、第26回日本乾癬学会学術大会、大阪、2011. 9. 9
- ④ 中島英貴、中島喜美子、山本真有子、樽谷勝仁、佐野栄紀：乾癬における新たなアディポカイン、ケマリンの関与、第25回日本乾癬学会学術大会、宇部、2010. 9. 3
- ⑤ 中島英貴、中島喜美子、山本真有子、樽谷勝仁、佐野栄紀：乾癬におけるアディポカインの検討 レプチンとケマリンについて、第109回日本皮膚科学会総会学術大会、大阪、2010. 4. 16
- ⑥ Nakajima H, Nakajima K, Yamamoto M, Tarutani M, Takahashi M, Takahashi Y, Sano S: The role of chemerin, a new adipokine, in psoriasis. The 40th annual meeting of the European society for dermatological research, Helsinki, Finland, 2010. 9. 8

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中島 英貴 (NAKAJIMA HIDEKI)  
高知大学・教育研究部医療学系・助教  
研究者番号：70314995

### (2) 研究分担者

中島喜美子 (NAKAJIMA KIMIKO)  
高知大学・教育研究部医療学系・講師  
研究者番号：20403892  
志賀建夫 (SIGA TAKEO)  
高知大学・教育研究部医療学系・助教  
研究者番号：70444768  
佐野栄紀 (SANO SHIGETOSHI)  
高知大学・教育研究部医療学系・教授  
研究者番号：80273621