

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591645

研究課題名(和文) 紫外線による皮膚発癌、皮膚炎症、白内障及び乾癬におけるホスホリパーゼC の役割

研究課題名(英文) Role of phospholipase C epsilon in ultraviolet-induced skin carcinogenesis, skin inflammation, cataract, and psoriasis

研究代表者

岡 昌宏 (Oka, Masahiro)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30252761

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：ホスホリパーゼC (PLC) を皮膚角化細胞特異的に強発現するトランスジェニックマウス(K5-PLC<sup>-TG</sup>マウス)を作成したところ、同マウスの皮膚には鱗屑、表皮肥厚、不全角化、好中球の表皮内浸潤など尋常性乾癬に類似した臨床的・組織学的変化が生じ、皮膚浸潤細胞におけるサイトカイン発現などの免疫学的側面もほぼヒトの尋常性乾癬に合致することを見いだした。K5-PLC<sup>-TG</sup>マウス皮膚に紫外線Bを照射すると野生型マウスに比べ、びらんや潰瘍形成が起こりにくかった。また、K5-PLC<sup>-TG</sup>マウス皮膚では創傷治癒能が亢進していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Phospholipase C (PLC) epsilon is a phosphoinositide-specific PLC regulated by small GTPases including Ras and Rap. In order to investigate the role of PLCε in the skin, we created transgenic mice overexpressing PLCε in epidermal keratinocytes (K5-PLCε-TG). The resulting transgenic mice spontaneously developed skin inflammation as characterized by formation of adherent silvery scales, acanthosis, parakeratosis, and infiltration of neutrophils in the epidermis, and aberrant infiltration of immune cells such as T cells and dendritic cells. When mice were irradiated with ultraviolet B, most wild mice developed erosions and ulcers in the skin, whereas the K5-PLCε-TG mice were resistant to UVB-induced skin damages. In addition, it was revealed that the ability of wound healing in the K5-PLCε-TG mice is increased compared to that in wild mice.

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：ホスホリパーゼC 紫外線 皮膚 乾癬 発癌 白内障 マウス 角膜

#### 1. 研究開始当初の背景

ホスホリパーゼ C $\epsilon$  (PLC $\epsilon$ )は、細胞膜情報変換酵素ホスホイノシチド特異的ホスホリパーゼ C の一つで、種々の刺激により活性化され様々な細胞応答を引き起こす。我々はこれまで PLC $\epsilon$ に関する遺伝子改変マウスを用いた研究から、PLC $\epsilon$ が紫外線皮膚発癌、紫外線皮膚炎症において重要な役割を果たすことを見だし報告してきた。また最近 PLC $\epsilon$ が紫外線白内障、尋常性乾癬発症に關する可能性も見いだした。

#### 2. 研究の目的

本研究ではこれまでの研究を基盤として紫外線皮膚発癌、紫外線皮膚発癌への PLC $\epsilon$ の関与の仕方により詳細な検討を行うとともに紫外線白内障、尋常性乾癬における PLC $\epsilon$ の役割を解明することを目的とする。

#### 3. 研究の方法

紫外線皮膚発癌、紫外線皮膚炎症、紫外線白内障における PLC $\epsilon$ の役割の検討は、PLC $\epsilon$  KO マウスに適宜紫外線刺激を加えた後、皮膚および眼を採取し野生型マウスとの差を組織学的および生化学的に解析することによって行う。ヒト尋常性乾癬における PLC $\epsilon$ の関与の検討はヒトの皮膚サンプルを用いた免疫組織化学的解析により行う。K5-PLC $\epsilon$ -TG マウスでみられる乾癬様病態における PLC $\epsilon$ の関与の検討は、PLC $\epsilon$ が発現に關与していると思われるサイトカインに対する中和抗体を同マウス皮膚に投与することにより行う。PLC $\epsilon$ の下流シグナルの解明は、PLC $\epsilon$  KO マウスや K5-PLC $\epsilon$ -TG マウスから得られる keratinocyte、fibroblast を用いた *in vitro* の実験系で行うが、必要に応じて PKC 分子種の KO マウスによる *in vivo* の実験も行う。

#### 4. 研究成果

PLC $\epsilon$ を角化細胞特異的に強発現するトランスジェニックマウス (K5-PLC $\epsilon$ -TG マウス) を作成し、同マウスの皮膚を臨床的および病理組織学的に解析した。臨床的に K5-PLC $\epsilon$ -TG マウスは皮膚に多数の鱗屑を附着するが、野生型マウスでは皮膚のどの部位においても鱗屑はみられなかった。病理組織学的に K5-PLC $\epsilon$ -TG マウス皮膚では表皮肥厚、表皮内好中球浸潤が起こっており、角化細胞では STAT3 活性化が起こっていることが明らかとなった。以上の結果より K5-PLC $\epsilon$ -TG マウスは尋常性乾癬に類似した臨床的・組織学的変化を自然発症すると思われ、PLC $\epsilon$ が乾癬発症に關する可能性が考えられた。また、K5-PLC $\epsilon$ -TG マウスの耳介に貫通創を作ったところ、野生型のマウスではこの創は半永久的に大きさが変わらず残るのに対し、K5-PLC $\epsilon$ -TG マウスでは速やか(約2週間)に閉鎖することを見出し、K5-PLC $\epsilon$ -TG マウスでは創傷治癒能が亢進していることが明

らかとなった。K5-PLC $\epsilon$ -TG マウス皮膚の紫外線 B に対する反応をみたところ、野生型マウス皮膚は紫外線 B を長期間照射するとびらんや潰瘍を生じるのに対し、K5-PLC $\epsilon$ -TG マウス皮膚は紫外線 B の長期間照射を受けてもびらんや潰瘍を生じないことを見出した。

#### 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 29 件)

1. Simoura, N., Fukunaga, A., Nagai, H., Oka, M., Nishigori, C. Epstein-Barr virus-associated methotrexate-induced rheumatoid nodulosis. Acta Derm. Venereol. in press doi: 10.2340/00015555-1866. 査読あり
2. Nishioka, M., Kunisada, M., Fujiwara, N., Oka, M., Funasaka, Y., Nishigori, C. Multiple apocrine poromas: A new case report. J. Cutan. Pathol. in press 査読あり
3. Oka, M., Okamura, A., Kawano, S., Fukumoto, T., Sakaguchi, M., Nishigori, C. Diffuse plane normolipemic xanthoma associated with chronic myelomonocytic leukemia-1. Eur. J. Dermatol. 24(1), 112-113, 2014 doi: 10.1684/ejd.2013.2256. 査読あり
4. Ikkaku, N., Oka, M., Yamada, Y., Uda, K., Nishigori, C. Unilateral eruptive seborrheic keratoses associated with hepatic hemangiomas. Eur. J. Dermatol. 24(1), 109-110, 2014 doi: 10.1684/ejd.2013.2229. 査読あり
5. Bito, T., Nishikawa, R., Hatakeyama, M., Kikusawa, A., Kanki, H., Nagai, H., Sarayama, Y., Ikeda, T., Yoshizaki, H., Seto, H., Adachi, A., Horikawa, T., Oka, M., Nishigori, C. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. Br. J. Dermatol. 170(4), 922-929, 2014 doi: 10.1111/bjd.12791. 査読あり

6. Oka, M., Kunisada, M., Nishigori, C. Cutaneous plasmacytosis in an 88-year-old woman successfully treated with low-dose oral corticosteroid. *Int. J. Dermatol.* 52(11), 1412-1414, 2013 doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05221.x. 査読あり
7. Fukunaga, A., Washio, K., Ogura, K., Taguchi, K., Chiyomaru, K., Ohno, Y., Masaki, T., Nagai, H., Nagano, T., Oka, M., Nishigori, C. Onychomycosis as a warning sign for peripheral arterial disease. *Acta Derm. Venereol.* 93(6), 747-748, 2013 doi: 10.2340/00015555-1576. 査読あり
8. Fujiwara, S., Oka, M., Kunisada, M., Honjo, K., Nishigori, C. Severe xanthomatosis with prominent tuberous xanthomas on the cheeks and the nasal dorsum in a patient with type IIa hyperlipoproteinemia. *Eur. J. Dermatol.* 23(4), 517-518, 2013 doi: 10.1684/ejd.2013.2063. 査読あり
9. Yamada, Y., Oka, M., Fujiwara, S., Nishioka, E., Okamoto, Y., Hayashibe, K., Nishigori, C. Complete clinical remission of tumor-stage granulomatous mycosis fungoides after treatment with PUVA, skin electron irradiation, oral retinoid, and systemic interferon- $\gamma$ . *Int. J. Dermatol.* 52(7), 893-895, 2013 doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05032.x. 査読あり
10. Ikeda, T., Oka, M., Shimizu, H., Hatakeyama, M., Kanki, H., Kunisada, M., Tsuji, G., Morinobu, A., Kumagai, S., Azumi, A., Negi, A., Nishigori, C. IgG4-related skin manifestations in patients with IgG4-related disease. *Eur. J. Dermatol.* 23(2), 241-245, 2013 doi: 10.1684/ejd.2013.1958. 査読あり
11. Hatakeyama, A., Oka, M., Fukunaga, A., Kunisada, M., Funasaka, Y., Nishigori, C. A case of multiple facial clear cell acanthoma successfully treated with cryotherapy. *Indian J. Dermatol.* 58(2), 162, 2013 doi: 10.4103/0019-5154.108122. 査読あり
12. Oka, M., Kunisada, M., Nishigori, C. Generalized annular elastolytic giant cell granuloma with sparing of striae distensae. *J. Dermatol.* 40(3), 220-222, 2013 doi: 10.1111/1346-8138.12048. 査読あり
13. Ogawa, S., Oka, M., Kunisada, M., Nishigori, C. Unilateral lower leg purpura. *Dermatol. Online J.* 19(1), 16, 2013 査読あり
14. Sakaguchi, M., Oka, M., Iwasaki, T., Fukami, Y., Nishigori, C. Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells. *J. Invest. Dermatol.* 132(7), 1877-1885, 2012 doi: 10.1038/jid.2012.45. 査読あり
15. Yamada, Y., Nishioka, G., Makimura, K., Oka, M. Localized cutaneous fusariosis after long-term topical application of corticosteroids in a healthy elderly woman. *Eur. J. Dermatol.* 22(4), 555-559, 2012 doi: 10.1684/ejd.2012.1753. 査読あり
16. Oka, M., Kunisada, M., Oba, Y., Okamura, A., Nishigori, C. Prolonged varicella-zoster virus reinfection in an adult after unrelated cord blood transplantation. *Indian J. Dermatol.* 57(5), 399-400, 2012 doi: 10.4103/0019-5154.100500. 査読あり
17. Ibusuki, C., Oka, M., Fukunaga, A., Kunisada, M., Nishigori, C. Unilateral aquagenic wrinkling of the palms with a peculiar clinical course. *Eur. J. Dermatol.* 22(5), 679-680, 2012 doi: 10.1684/ejd.2012.1792. 査読あり
18. Washio, K., Oka, M., Ohno, K., Shimizu,

- H., Kawano, S., Kunisada, M., Nishigori, C. Case of recurrent Sweet's syndrome in a patient with relapsing polychondritis and myelodysplastic syndrome. 39(8), 731-733, 2012 doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01403.x. 査読あり
19. Kyo, S., Oka, M., Bito T., Hatakeyama M., Kunisada M., Nishigori C. Ciliated cyst of the vulva in an elderly woman. Eur. J. Dermatol. 22(4), 559-560, 2012 doi: 10.1684/ejd.2012.1759. 査読あり
20. Ono, R., Oka, M., Sakaguchi, M., Nishioka, E., Kawakami, F., Nagano, T., Kunisada, M., Nishigori, C. Peristomal skin ulcer with intestinal metaplasia. Br. J. Dermatol. 167(1), 204-206, 2012 doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10819.x. 査読あり
21. Hatakeyama, M., Fukunaga, A., Shimizu, H., Oka, M., Horikawa, T., Nishigori, C. Drug fever due to S-carboxymethyl-L-cysteine: The demonstration of a causative agent with patch tests. J. Dermatol. 39(6), 555-556, 2012 doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01325.x. 査読あり
22. Terai, M., Oka, M., Kunisada, M., Kawakami, F., Nishigori, C. Intradermal nodular fasciitis. Eur. J. Dermatol. 22(2), 285-286, 2012 doi: 10.1684/ejd.2012.1657. 査読あり
23. Oka, M., Edamatsu, H., Kunisada, M., Hu, L., Takenaka, N., Sakaguchi, M., Kataoka, T., Nishigori, C. Phospholipase C  $\epsilon$  has a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/KC. Lab. Invest. 91(5), 711-718, 2011 doi: 10.1038/labinvest.2011.10. 査読あり
24. Takenaka, N., Edamatsu, H., Suzuki, N., Saito, H., Inoue, Y., Oka, M., Hu, L., Kataoka T. Overexpression of phospholipase C  $\epsilon$  in keratinocytes upregulates cytokine expression and causes dermatitis with acanthosis and T-cell infiltration. Eur. J. Immunol. 41(1), 202-213, 2011 doi: 10.1002/eji.201040675. 査読あり
25. Matsumoto, R., Bito, T., Washio, K., Ikeda, T., Oka, M., Manabe, T., Nishigori, C. Primary cutaneous small cell carcinoma of the vulva arising from squamous cell carcinoma. Br. J. Dermatol. 165(5), 1147-1148, 2011 doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10451.x. 査読あり
26. Kikusawa, A., Oka, M., Taguchi, K., Shimizu, H., Kunisada, M., Nishigori, C. Eccrine angiomatous hamartoma with sudden enlargement and pain in an adolescent girl after menarche. Dermatoendocrinol. 3(4), 266-268, 2011 doi: 10.4161/derm.3.4.15365. 査読あり
27. Kyo, A., Oka, M., Hiromoto, A., Kunisada, M., Nishigori, C. Lipomatous variant of eccrine angiomatous hamartoma. Eur. J. Dermatol. 21(5), 803-804, 2011 doi: 10.1684/ejd.2011.1463. 査読あり
28. Kanata, M., Oka, M., Nagai, H., Kunisada, M., Nishigori, C. Urticariiform striae distensae with severe pruritus and pain in an obese woman. Eur. J. Dermatol. 21(5), 799-800, 2011 doi: 10.1684/ejd.2011.1456. 査読あり
29. Kozaru, T., Fukunaga, A., Taguchi, K., Ogura, K., Nagano, T., Oka, M., Horikawa, T., Nishigori, C. Rapid Desensitization with Autologous Sweat in Cholinergic Urticaria. Allergol. Int. 60(3), 277-281, 2011 doi: 10.2332/allergolint.10-OA-0269. 査読あり

〔学会発表〕(計 6件)

1. Masanobu Sakaguchi, Masahiro Oka, Tetsushi Iwasaki, Yasuo Fukami, Chikako Nishigori. Ser727 phosphorylation in STAT3 plays a crucial role in nuclear translocation of STAT3 and growth in human melanoma cells and melanocytes. 21st International Pigment Cell Conference 2011年9月20-24日 ボルドー(フランス)
2. 菊澤亜夕子、尾藤利憲、永井宏、岡昌宏、錦織千佳子、大野健太郎、長野徹、堀川達弥、吉崎仁胤、神吉晴久 尋常性乾癬患者におけるアダリブマブ中和抗体の出現と治療効果に対する検討 第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2011年11月19-20日 津市
3. Akane Furumatsu, Toshinori Bito, Masahiro Oka, Chikako Nishigori. Erythema elevatum diutinum on the legs associated with intractable skin ulcer on the back due to Koebner phenomenon. 日本研究皮膚科学会 第36回年次学術大会 2011年12月9-11日 京都市
4. Masanobu Sakaguchi, Masahiro Oka, Tetsushi Iwasaki, Yasuo Fukami, Chikako Nishigori. Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells. 2012 SID Annual Meeting & 75th Anniversary Celebration 2012年5月9-12日 Raleigh (アメリカ)
5. 西川里香、尾藤利憲、畠山真弓、菊澤亜夕子、神吉晴久、永井宏、岡昌宏、錦織千佳子、池田哲哉、堀川達弥、足立厚子、皿山泰子、吉崎仁胤、瀬戸英伸。乾癬患者におけるアダリブマブまたはインフリキシマブの中和抗体と治療効果に対する検討。第63回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2012年10月13-14日 大阪市
6. Masahiro Oka, Tetsuya Ikeda, Hideki Shimizu, Mayumi Hatakeyama, Haruhisa

Kanki, Makoto Kunisada, Goh Tsuji, Akio Morinobu, Shunichi Kumagai, Atsushi Azumi, Akira Negi, Chikako Nishigori. Clinical and histopathological features of IgG4-related skin manifestations in patients with IgG4-related disease. International Investigative Dermatology Meeting 2013年5月8-11日 エジンバラ(スコットランド)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

岡昌宏 (OKA, Masahiro)  
神戸大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：30252761

##### (2) 研究分担者

枝松 裕紀 (EDAMATSU, Hironori)  
神戸大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号：70335438

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：