

科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 研究成果報告書

平成 25 年 6 月 5 日現在

機関番号 : 34519

研究種目 : 若手研究 (B)

研究期間 : 2011 年度 ~ 2012 年度

課題番号 : 23791297

研究課題名 (和文) アレルギー性皮膚疾患における nuocyte の免疫学的解析

研究課題名 (英文) Regulation of allergic skin disorders by nuocytes

研究代表者

羽田 孝司 (HANEDA TAKASHI)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 90580035

研究成果の概要 (和文) :

皮膚炎において、nuocyte という新規細胞集団の関与はよくわかっていなかった。インターロイキン 33(IL-33)は nuocyte の発現する ST2 分子を標的とする、IL-1 β や IL-18 と同じ IL-1 ファミリーのサイトカインである。IL-33 は、アトピー性皮膚炎などのアレルギーや乾癬などの皮膚炎への関与が指摘されている。そこで、膿疱性乾癬の血清中の IL-33 濃度を測定した。驚くべきことに、IL-1 β や IL-18 といった他の IL-1 ファミリーのサイトカインは膿疱性乾癬の症状と相関するのに対して、IL-33 は白血球数・CRP・皮疹スコアといった症状との相関を認めなかった。

研究成果の概要 (英文) : The IL-1 family members, IL-1beta, IL-18 and IL-33, are proinflammatory cytokines. IL-33 binds to ST2 (IL-1RL1) on nuocytes. The serum levels of IL-1beta and IL-18 in generalized pustular psoriasis (GPP) cases showed positive correlations with the GPP score, WBC and CRP levels. In contrast, none of those 3 clinical markers correlated with serum IL-33 levels in the GPP patients.

交付決定額

(金額単位 : 円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 1,900,000 | 570,000 | 2,470,000 |

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) nuocyte (2) インターロイキン 33 (3) 膿疱性乾癬

1. 研究開始当初の背景

インターロイキン 33 (IL-33)は IL-18 と同じ IL-1 ファミリーのサイトカインで、IL-18 と同様にアトピーなどのアレルギーへの関与が指摘されている。近年、IL-33 の標的細胞として新たな白血球が発見され、nuocyte、2 型自然リンパ球、ナチュラルヘルパー細胞など、種々の名称で呼ばれているが、皮膚炎における nuocyte の関与については未だ明らかではなかった。また、これらの nuocyte がマウスやヒトの皮膚や末梢血に存在するのかどうかも、明らかではなかった。

2. 研究の目的

マウス皮膚炎モデルおよびヒトのアトピー性皮膚炎など、アレルギー性皮膚疾患における nuocyte の役割と、新たな治療標的細胞としての nuocyte の重要性を解明する。

3. 研究の方法

組織中ならびに末梢血中に極くわずか(0.1-0.01%程度)しか存在しない nuocyte を、多色染色が可能な最新式フローサイトメーターを用いることで検出する実験系をマウスとヒトで確立することを試みた。また IL-33 の皮膚炎への関与を検討した。アトピー性皮膚炎患者における nuocyte の増加について、フローサイトメーターで検討した。膿疱性乾癬患者における IL-33 の血中レベルを ELISA 法にて測定した。

4. 研究成果

(1)ヒトの末梢血における nuocyte の分離を行い、その機能を解析中であったが、研究期間中に他の研究者から先に発表があった (Mjoberg et al. Nat Immunol. doi:10.1038/ni.2104.)。アトピー性皮膚炎患者の末梢血中の nuocyte と健常人の nuocyte をフローサイトメーターで検討したが、細胞数や表面マーカーで特に有意な結果を得ることは出来なかった。

(2)マウスの皮膚をコラゲナーゼ処理にて白血球分画を取り出し、マウス皮膚局所の nuocyte を分離することに成功した。この細胞は、Lineage マーカー陰性、ST2 陽性であった。どのような皮膚炎で nuocyte が増加するのかなどの機能解析を行っていたが、他の研究者から先に発表があった (Roediger et al. Nat Immunol. doi:10.1038/ni.2584)。

(3)疾患との関連の検討として、アトピー性皮膚炎や膿疱性乾癬など種々の炎症性皮膚疾患における血清中の IL-33 濃度を測定し、結果をまとめて報告した。(Yamamoto et al. Dis Markers. doi: 10.3233/DMA-120958.) 特記すべき点としては、IL-1 β や IL-18 といった他の IL-1 ファミリーのサイトカインは膿疱性乾癬の症状と相関するのに対して、IL-33 だけが白血球数(WBC)、CRP、厚生労働省希少難治性皮膚疾患研究班における皮疹などの重症度スコア(Score)、といった各種パラメータと相関を認めなかった (図 1)。

(4)IL-33 ノックアウトマウスを用いて、DNFB をハプテンとする遅延型接触過敏反応を検討したが、野生型との差は見られなかった。今後は即時型接触過敏反応について詳細に検討する予定である。

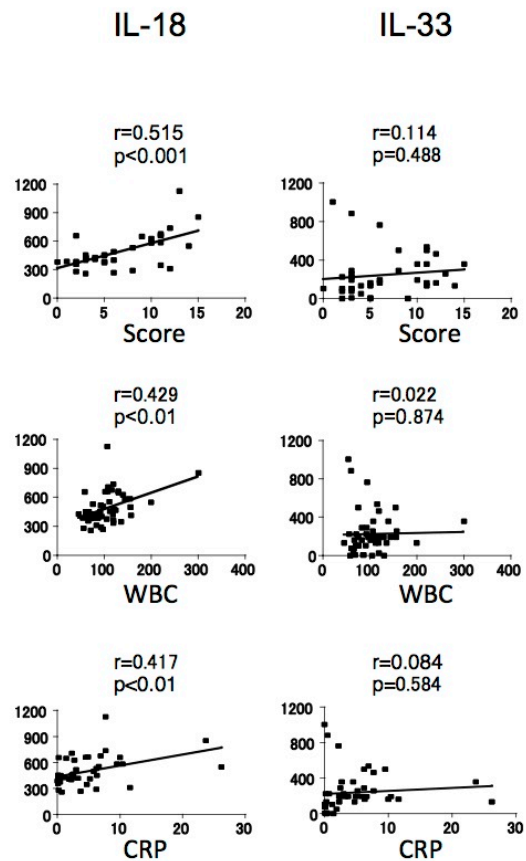


図 1

IL-1 ファミリーのサイトカインである、IL-18 と IL-33 の血清レベルと GPP score、WBC、CRP レベルの相関。IL-1 β (data not shown) や IL-18 といったサイトカインが全ての臨床マーカーと正の相関を有意に示すのに対し、IL-33 はそうではなかった。サイトカイン、WBC、CRP レベルの単位はそれぞれ pg/mL、 $\times 100/\text{mm}^3$ 、mg/dL、である。各グラフに線形回帰を示す。相関係数(r)はピアソンの相関係数を示す。P<0.05を有意とみなす。

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) 羽田 孝司, 中川 登, 谷口 怜子, 伊藤孝明, 小伏在静脈に連続する異常静脈を伴う不全型Klippel-Trenaunay症候群の1例, 静脈学, 24, 67-70, 2013, 査読有.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/skinresearch/10/3/10_199/_article/-char/ja/

(2) Yamamoto M, Imai Y, Sakaguchi Y, Haneda T, Yamanishi K, Serum cytokines correlated with the disease severity of generalized pustular psoriasis, *Dis Markers*. 34,

153-161, 2013, 査読有.

doi: 10.3233/DMA-120958

(3) Haneda T, Imai Y, Koga H, Hashimoto T, Yamanishi K, A case of subepidermal bullous dermatosis with IgG

autoantibodies against various basement membrane zone proteins, *J Dermatol*, 40, 283-5, 2013, 査読有.

doi: 10.1111/1346-8138.12079

(4) 羽田孝司, 夏秋 優, 山西 清文, 経口腸管洗浄剤ニフレックによるアナフィラキシーの1例, 皮膚の科学, 10巻, Page199-202, 2011, 査読有.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/phleb01/24/1/24_67/_article/-char/ja/

[学会発表] (計7件)

(1) Imai Y, Haneda T, Sakaguchi Y, Yoshimoto T, Nakanishi K, Yamanishi K, Contribution of IL-33 to contact urticaria model, The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2012年12月07日~2012年12月09日, 那覇

(2) 石村直也, 今井康友, 羽田孝司, 山西清文, 徳山正徳, 中西健, 古賀浩嗣, 橋本隆. 膿疱性乾癬と類天疱瘡を合併した1例. 第63回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2012年10月13日, 大阪

(3) 羽田孝司, 中川登, 伊藤孝明, 山西清文, 上田英一郎, 福本隆也. 後頸部に生じた atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcomeの1例. 第28回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 2012年6月29~30日, 札幌

(4) 羽田孝司, 中川登, 谷口怜子, 伊藤孝明. 当科でのうっ滞性潰瘍に対する治療方針. 第32回日本静脈学会総会 2012年6月6~7日, 埼玉

(5) 石村直也, 今井康友, 真鍋 蘭, 羽田孝司, 山西清文, ウステキヌマブを投与した乾癬の6例, 第111回日本皮膚科学会総会, 2012年6月2日~3日, 京都

(6) 羽田孝司, 今井康友, 真鍋 蘭, 伊藤孝明, 山西清文, 飯室正樹, クローン病に合併した壊疽性膿皮症の1例, 第430回大阪地方会, 2012年3月24日, 大阪

(7) 羽田孝司, 石村直也, 今井康友, 伊藤孝明, 山西清文, 黒川一郎, Intradermal invasive eccrine porocarcionomaの1例, 第428回日本皮膚科学会大阪地方会, 2011年12月3日, 大阪

[その他]

ホームページ等

<http://www.hyo-med.ac.jp/department/drm/Ref1.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

羽田 孝司 (HANEDA TAKASHI)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：90580035

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

山西 清文 (YAMANISHI KIYOFUMI)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：10182586

今井 康友 (IMAI YASUTOMO)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：10529514

山本 雅章 (YAMAMOTO MASA AKI)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：60624640

坂口 祥子 (SAKAGUCHI YOSHIKO)
兵庫医科大学・医学部・実験補助