

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791155

研究課題名(和文)紫外線誘導性皮膚発癌・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

坂口 正展 (Sakaguchi, Masanobu)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30622881

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞膜情報変換酵素ホスホリパーゼCイプシロン(PLC ϵ)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 ϵ -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 ϵ -TGマウスは皮膚に多数の鱗屑を付着するが、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 ϵ -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。

研究成果の概要(英文)：In order to examine the role of phospholipase C epsilon (PLC ϵ) in the skin, we created transgenic mice overexpressing PLC ϵ in epidermal keratinocytes(K5-PLC ϵ -TG mouse). The K5-PLC ϵ -TG mice spontaneously developed skin inflammation as characterized by formation of adherent silvery scales. Histologically, acanthoses, neutrophil infiltration in the epidermis, and STAT3 activation in keratinocytes were observed.

研究分野：皮膚科学

キーワード：PLC 皮膚炎症 皮膚発癌 乾癬

1. 研究開始当初の背景

ホスホリパーゼ C ϵ (PLC ϵ)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 ϵ に関する遺伝子改変マウスを用いた研究から、PLC ϵ 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 ϵ が紫外線白内障、尋常性乾癬発症に關与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 ϵ の關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 ϵ 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 ϵ の役割の検討は、PLC ϵ 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 ϵ の關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 ϵ -TG マウスでみられる乾癬様病態における PLC ϵ の關与の検討は、PLC ϵ 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 ϵ の下流シグナルの解明は、PLC ϵ KO マウスや K5-PLC ϵ -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 ϵ 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 ϵ -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 ϵ -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 ϵ -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 ϵ -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 ϵ が乾癬発症に關与する可能性が考えられた。また、K5-PLC ϵ -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 ϵ -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 ϵ -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 ϵ -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 ϵ -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5件)

1. 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
2. Sakaguchi M., Bito T., Oda Y., Kikusawa A., Nishigori C., Munetsugu T., Yokozeki H., Itotani Y., Niguma T., Tsuruta D., Tateishi C., Ishii N., Koga H., Hashimoto T.. Three cases of linear IgA/IgG bullous dermatosis showing IgA and IgG reactivity with multiple antigens, particularly laminin-332. *JAMA Dermatol.* 149(11):1308-13, 2013.doi:10.1001/jamadermatol.2013.5691. 査読あり
3. 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
4. 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
5. Oka, M., Edamatsu, H., Kunisada, M., Hu, L., Takenaka, N., Sakaguchi, M., Kataoka, T., Nishigori, C. Phospholipase C ϵ 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

〔学会発表〕(計 14 件)

1. 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)
2. 織田 好子、末廣 尚美、菊澤 亜夕子、坂口 正展、尾藤 利憲、立石 千晴、古賀 浩嗣、橋本 隆、錦織 千佳子 VII型コラーゲンとラミニン 332 を含む多様な自己抗体を形成した線状IgA/IgG水疱性皮膚症の1例。第111回日本皮膚科学会総会2012年6月1日～3日、京都市
3. 濱岡 大、池田 哲哉、坂口 正展、小野 竜輔、中林 幸士、尾藤 利憲、錦織 千佳子 皮膚有棘細胞癌と鑑別を要した卵巣成熟嚢胞奇形腫による Sister Mary Joseph Nodule 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日～30日、札幌市
4. 坂口 正展、岡昌宏、福本 毅、岩崎 哲史、深見 康夫、錦織 千佳子 Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells. 第71回日本癌学会総会 2012年9月19日～9月21日、札幌市
5. 小野 竜輔、坂口 正展、国定 充、長野 徹、岡昌宏、錦織 千佳子、川上 史 腸上皮化生を認めたストマ周囲潰瘍の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～14日、大阪市
6. Oka, M., Sakaguchi, M., Fukumoto, T., Iwasaki, T., Fukami, Y., Nishigori, C. Tyr705 phosphorylation and Ser727 phosphorylation in STAT3 have their own roles and regulation mechanisms in melanocytes and melanoma cells. The 24th Annual Meeting of the JSPCR (International Federation of Pigment Cell Societies Workshop) 2012年11月15日～16日、長浜市
7. Sakaguchi, M., Oka, M., Iwasaki, T., Fukami, Y., Nishigori, C. Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells. 日本研究皮膚科学会 第37回年次学術大会 2012年12月7-9日、沖縄市
8. 高橋 尚子、永井 宏、坂口 正展、池田 哲哉、錦織 千佳子 自然軽快を示した Lichen planus pigmentosus-inversus の1例 第437回日本皮膚科学会大阪地方会 2013年5月18日、大阪市
9. 織田 好子、坂口 正展、池田 哲哉、錦織 千佳子 Rippled pattern sebaceoma の1例 第106回近畿皮膚科集談会 2013年7月21日、大阪市
10. 山下 純史、池田 哲哉、坂口 正展、岡昌宏、船坂 陽子、錦織 千佳子 Henoch-Schonlein 紫斑病の経過中に肺塞栓を合併した1例 第64回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2013年11月2日～3日、名古屋市
11. 正木 太郎、李 和純、仲田 かわり、坂口 正展、錦織 千佳子、吉田 愛、内村 友佳 Spitz との鑑別が難しかった NRAS に Q61R の変異を認めた悪性黒色腫の1例 第441回日本皮膚科学会大阪地方会 2014年2月15日、大阪市
12. 鶴田 葵、伊集院 景子、坂口 正展、岡昌宏、明石 健吾、古形 芳則、錦織 千佳子 肺胞出血を経過中に発症し死亡した IgA vasculitis の一例 第113回日本皮膚科学会総会 2012年6月1日～3日、京都市
13. Takeshi, Fukumoto, Masahiro, Oka, Masanobu, Sakaguchi. Tetsushi, Iwasaki, Takanori, Hashimoto, Youbin, Moon, Yasuo, Fukami, Chikako, Nishigori, Ultraviolet B-induced up-regulation of mcl-1L mediated by the MEK-ERK1/2-STAT3 signaling passway has a protective role in apoptosis in melanocytes. 17th International pigment cell conference 2014年9月4-7日、シンガポール

14. 南知里、福本毅、坂口正展、竹内聖二、
福永淳、岡昌宏、高橋佑輔、古森孝英、
植田透子、錦織千佳子。外陰部病変を有
し、かつ、口腔粘膜に扁平苔癬を合併し
た硬化性萎縮性苔癬の1例。第65回日本
皮膚科学会中部支部学術大会 2014年10
月25-26日、大阪市

〔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

坂口 正展 (SAKAGUCHI, Masanobu)
神戸大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：30622881

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

()

研究者番号：