

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860864

研究課題名(和文)アトピー性皮膚炎と好酸球性食道炎に共通する発症機構の解明

研究課題名(英文)Clarify the pathogenic mechanism common to Eosinophilic esophagitis and Atopic dermatitis

研究代表者

皆川 智子(MINAKAWA, Satoko)

弘前大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：20436033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：好酸球性食道炎は、食道に好酸球が浸潤して生じ、喘息やアトピー性皮膚炎(AD)の合併が知られている。本研究では、ADと好酸球性食道炎の合併例の把握、両疾患に共通の発症機構を解明するため1-4を検討した(1.フィラグリン(FLG)遺伝子変異の検索；好酸球性食道炎の患者様の同意が得られず、同意を得た好酸球性胃腸炎1名とAD28名において好酸球、LDH、総IgE、TARC、特異的IgE(MAST33)を検討し、AD患者5名でFLG変異がみられた。2.AD患者の食道病変の有無、3.ADモデル動物の食道病変の誘発実験、4.AD病態形成におけるthymic stromal lymphopoietin)

研究成果の概要(英文)：Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) are chronic digestive system disorders in which certain food proteins trigger an overproduction of eosinophils in different areas of the digestive tract. EGIDs typically fall into one of three types: Eosinophilic esophagitis (EoE), Eosinophilic gastroenteritis (EGE), and Eosinophilic colitis. EoE is an allergic inflammatory condition of the esophagus. EoE is associated with asthma and Atopic dermatitis (AD). Mutations in filaggrin gene coding profilaggrin are an important predisposing factor for AD. In this study, we conducted comprehensive screening for almost all of the Japanese-population-specific FLG mutations (ten FLG mutations). Although the sample sizes of this study were too small for reliable, it is not clear whether the association between FLG mutations, total IgE, TARC, MAST33 and EGE. In AD, the present comprehensive screening was 17.8% (n = 28) based on screening for limited numbers of FLG mutations.

研究分野：医歯薬学

キーワード：好酸球性食道炎 アトピー性皮膚炎 フィラグリン遺伝子 IgE TARC 特異的IgE 好酸球性胃腸炎

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎は、日常外来でよく見る疾患であり、アトピー素因があり喘息やアレルギー性鼻炎をよく合併する。近年、アトピー性皮膚炎とフィラグリンの関連が明らかにされた。フィラグリンは角質細胞の細胞質内を満たす主要な蛋白であり、角層のバリア機能の形成や水分保持に重要な役割を果たしている。このフィラグリンをコードする遺伝子の変異が尋常性魚鱗癬の原因であることが明らかにされた。

尋常性魚鱗癬とアトピー性皮膚炎との合併が多いことから、アトピー性皮膚炎でフィラグリン遺伝子の変異を調べたところ、アイルランド人の本症患者の56%に遺伝子変異が認められた。さらに、本邦においても同様の研究がおこなわれ、30%近い頻度で日本人のアトピー性皮膚炎でフィラグリン遺伝子の変異が認められた。その結果、角層のバリア機能障害から、アレルゲンの皮膚への侵入が増強され、それらへの感作がアトピー性皮膚炎発症の一因となるという仮説が提唱された。さらに、研究は進み、本症を合併する気管支喘息や食物アレルギーでも、フィラグリン遺伝子の変異と相関があることが示されている。アトピー性皮膚炎で見られた本遺伝子の変異が、喘息や食物アレルギーなどでみられたことから、それらの疾患でも、皮膚からのアレルゲンの侵入も何かの病態に関連することを推測される。

さて、近年消化器分野で、好酸球性食道炎が注目されている。好酸球性食道炎では、胸痛、胸やけ、嚥下障害、食物のつかえ、腹痛などが症状として認められる。発症機構としては、食物を含む物質が抗原となってアレルギー反応がおこり、食道に好酸球が浸潤して慢性炎症を引き起こし、これが原因となって食道の正常な機能が障害されると考えられている。その発症機構から「食道の喘息」とよばれ、実際に、喘息やアトピー性皮膚炎の合併が知られている。本症の重症型は臨床症状から病院を受診し、その特徴的内視鏡所見と生検から診断がつくが、軽症の患者がどのくらいいるのかは把握されていない。



好酸球性食道炎の内視鏡所見：白斑と粘膜肥厚

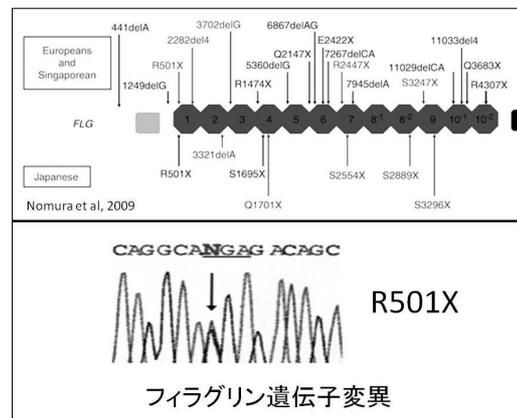
2. 研究の目的

本研究の目的は、アトピー性皮膚炎と好酸球性食道炎が合併する症例の把握、また両疾患の共通する発症機構の解明、さらに新しい発症機構を標的とする新規治療法の開発である。そのため、以下の研究を計画した。

- (1) 好酸球性食道炎患者におけるフィラグリン遺伝子変異の検索
- (2) アトピー性皮膚炎患者における食道病変の有無
- (3) アトピー性皮膚炎モデル動物での食道病変の誘発実験
- (4) アトピー性皮膚炎病態形成における thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の関与

3. 研究の方法

(1) 好酸球性食道炎患者におけるフィラグリン遺伝子変異の検索：当院消化器内科、およびその関連病院において好酸球性食道炎と診断された患者の IgE、TARC、特異的 IgE (MAST33) の測定、ならびに DNA を採取してフィラグリン遺伝子変異の有無を検討する。



(2) アトピー性皮膚炎患者における食道病変の有無：当科や関連病院では、患者の治療に、抵抗性のアトピー性皮膚炎の入院加療を行っている。それらの患者で消化器症状を訴える患者に関し、積極的に内視鏡で食道を中心的に観察する。消化器内科と協力しアトピー性皮膚炎患者の内視鏡のデータがあればそれらも検討する。

(3) アトピー性皮膚炎モデル動物での食道病変の誘発実験：NC/Nga 無毛マウスにおいて、種々の物質で感作しアトピー性皮膚炎のモデルを作成。そのモデルマウス食道の炎症の有無、好酸球の浸潤などを検討する。



NC/Nga マウス

(4) アトピー性皮膚炎病態形成における thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の関与：好酸球食道炎においてモデルマウスが作成され、thymic stromal lymphopoietin の中和抗体、好塩基球除去で症状が軽減することが報告された (Noti, Nat Med, 2013)。そこで、アトピー性皮膚炎患者の血清中の TSLP や病変部での TSLP の発現と消化器症状の関連、TSLP 遺伝子の多形、アトピー性皮膚炎モデルマウスへの TSLP 中和抗体の投与などを検討する。

4. 研究成果

(1) 当院、消化器内科との共同研究にて、呼吸器内科およびその関連病院において好酸球性食道炎と診断された患者を検索した。また、当院通院中の好酸球性胃腸炎とアトピー性皮膚炎において、気管支喘息、鼻アレルギー、アレルギー性結膜炎の合併を確認した。それらの患者における血清 IgE、TARC、特異的 IgE (MAST33) の測定を行った。さらに、DNA を採取してフィラグリン遺伝子変異の有無を検討した。その DNA について、thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の遺伝子多型との相関は検討できなかった。2014 年-2015 年の 2 年間に好酸球性胃腸炎 1 名と AD または AD 疑いとして加療されている 28 名において同意を得て好酸球、LDH、総 IgE、TARC、特異的 IgE (MAST33) を検討した。また FLG 遺伝子については、日本人既出 10 変異についてのみ変異の有無をスクリーニングした。AD 患者において、c.5368C>T の変異が 1 名、c.7661C>G の変異が 1 名、c8666-7CC>GA の変異 3 名) の FLG 変異がみられた。

(2) 当科や関連病院では、重症で治療に抵抗性のアトピー性皮膚炎患者に入院加療を行っている。そこで、アトピー性皮膚炎患者の消化器症状を確認し、消化器症状があり、内視鏡検査の希望があれば、当院消化器内科で内視鏡で食道を中心に観察。また、外来でフォロー中の患者についても、消化器症状を確認し、消化器症状があり、内視鏡検査の希望があれば、当院消化器内科で内視鏡で食道を中心に観察。消化器内科にアトピー性皮膚炎、喘息、鼻アレルギー、アレルギー性結膜炎患者の内視鏡のデータ調査を依頼した。血清 thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 値とそれらの消化器症状や消化器病変の関連の有無、DNA 採取可能な患者について TSLP の遺伝子多型との相関の検討を今後もしていく予定である。

(3) マウスにおいて種々の物質で感作、アトピー性皮膚炎モデルマウス作成を試みた。食道の炎症の有無、好酸球の浸潤などの検討が今後の課題となった。

本研究の意義は、アトピー性皮膚炎における消化器症状という新しい観点である。今回は、好酸球性食道炎におけるアトピー性皮膚

炎の要素をみる視点からスタートしているが、逆にアトピー性皮膚炎における消化器症状といった、いままで注目されていなかったアトピー性皮膚炎のあらたな注目点を与える研究であり、臨床皮膚科における意義はあったと考える。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計6件)

Nakagawa K, Minakawa S, Sawamura D, Hara H. Skin surface imaging of psoriasis vulgaris by using an electron paramagnetic resonance spin probe. J Dermatol Sci. 査読有, 2016;81: 71-73.

DOI:10.1016/j.jdermsci.2015.10.006.

Minakawa S, Kaneko T, Niizeki H, Mizukami H, Saito Y, Nigawara T, Kurose R, Nakabayashi K, Kabashima K, Sawamura D. Case of pachydermoperiostosis with solute carrier organic anion transporter family, member 2A1 (SLC02A1) mutations. J Dermatol. 査読有, 2015 ; 42 : 908-910. DOI: 10.1111/1346-8138.12974

Akasaka E, Minakawa S, Rokunohe D, Toyomaki Y, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H. Superficial epidermolytic ichthyosis caused by a novel KRT2 mutation. J Dermatol Sci. 査読有, 2015;79:86-88.

DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.04.006.

Aizu T, Kaneko T, Takiyoshi N, Minakawa S, Korekawa A, Nakano H, Sawamura D. Basal cell carcinoma arising from a follicular hybrid cyst. Case Rep Clin Med, 査読有, 2015;4:317-320.

DOI: 10.1159/000438505.

Minakawa S, Kaneko T, Matsuzaki Y, Akasaka E, Mizukami H, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T, Mitsuhashi Y, Sawamura D: Case of oculocutaneous albinism complicated with squamous cell carcinoma, Bowen's disease and actinic keratosis. J Dermatol. 査読有 , 2014;41(9):863-864.

doi: 10.1111/1346-8138.12597.

Minakawa S, Kaneko T, Fukui T, Sakuraba Y, Aizu T, Korekawa A, Takiyoshi N, Rokunohe A, Moriyama T, Sawamura D: Assessment of a Case of Type Allergy against Human Insulin in a Type 2 Diabetic Patient and Allergic Reactions to Human Insulin in Japan. Case Rep Clin Med, 査読有, 2014 ; 2014;3:496-499.

doi:10.4236/crcm.2014.38108.

〔学会発表〕(計4件)

皆川智子,中島康爾,金子高英,中野 創,
澤村大輔,高畑武功,小原理.好酸球増
多を伴った Diffuse large B-cell
lymphoma の1例.日本皮膚科学会青森地
方会第373回例会.2016.3.13.ホテルニ
ューキャッスル(青森県・弘前市)

皆川智子,金子高英,松崎康司,中野 創,
澤村大輔,平賀寛人,櫻庭裕丈,河野通
浩,秋山真志:アトピー性皮膚炎(AD)
と好酸球性胃腸炎患者におけるフィラゲ
リン遺伝子(FLG)変異の検討.第79回日
本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大
会,2016.2.20-21.京王プラザホテル(東
京都・新宿区)

Minakawa S, Kaneko T, Niizeki H,
Mizukami H, Saito Y, Nigawara T, Kurose
R, Kabashima K, Sawamura D. A case of
pachydermoperiostosis with c.940+1G >
A and c.1279_1290del12 in the SLC02A1
gene. The American Academy of
Dermatology 74th Annual Meeting,
Washington, D.C. March 5 2016.

Minakawa S, Kaneko T, Matsuzaki Y,
Akasaka E, Mizukami H, Abe Y, Hozumi Y,
Suzuki T, Mitsunashi Y, Nakano H,
Sawamura D. A case of oculocutaneous
albinism complicated with squamous
cell carcinoma, Bowen's disease, and
actinic keratosis. The American
Academy of Dermatology 73rd Annual
Meeting, San Francisco, CA. March 22
2015.

6. 研究組織

(1)研究代表者

皆川 智子(MINAKAWA, Satoko)

弘前大学・医学部附属病院・医員

研究者番号:20436033