

内科以外でみつかると悪性リンパ腫—皮膚—。内科 96:299-303, 2005

16. 岩月啓氏、大野貴司、山崎 修、秋山尚範。アトピー性皮膚炎における皮膚細菌叢の推移と治療効果。皮膚の科学 4 増5:94-98, 2005
17. 岩月啓氏、山本剛伸、鈴木大介、辻和英。蚊刺過敏症の謎。日本小児皮膚科学会雑誌 24:103-108, 2005
18. 岩月啓氏、高橋祥子、藤井一恭、辻和英。住環境と皮膚症状—いわゆるシックハウス症候群をどう考えるか—。皮膚と美容 37:18-24, 2005
19. 山本剛伸、岩月啓氏。種痘様水疱症。MB Derma 96:40-45, 2005

著書

1. 岩月啓氏、山崎 修：細菌感染症。皮膚科領域の感染症—診断と治療指針—。マッキン・ヘルスケア：大阪；pp 91-129, 2005
2. 川島 眞、岩月啓氏、安元慎一郎、三石 剛。ウイルス感染症。皮膚科領域の感染症—診断と治療指針—。マッキン・ヘルスケア：大阪；pp51-63, 2005
3. 大野貴司、岩月啓氏。ステロイド外用薬が無効なとき次に提起する治療法は、てこずる外来皮膚疾患100の対処法。

宮地編。メディカルレビュー社：東京；pp120-121, 2005

4. 大野貴司、秋山尚範、岩月啓氏。細菌感染症。皮膚免疫ハンドブック。玉置・塩原編。中外医学社：東京；pp365-366, 2005

学会発表

1. 中西 元、岩月啓氏、Anton Jetten、Yong-Sik Kim。表皮角化細胞における Glis1 の発現と機能。第18回角化症研究会, 2005.
2. Gen Nakanishi、Yong-Sik Kim、Takeshi Nakajima、Keiji Iwatsuki、Anton Jetten。The Krüppel zinc-finger protein Gli-similar protein 1: its expression and function in skin。第30回日本研究皮膚科学会, 2005

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図とその説明

図1 正常のヒト表皮では Glis1 の発現はみられないが、乾癬の表皮では著しい発現がみられた。乾癬表皮での Glis1 の発現は基底層ではみられず、基底層より一層上から発現していた。

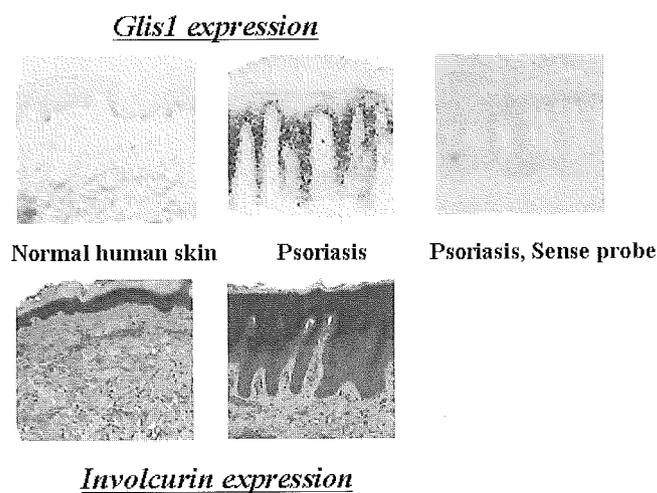


図2 HPV-NHEK では Glis1 は TPA によって誘導されたが、他の分化能力のない細胞では誘導されなかった。

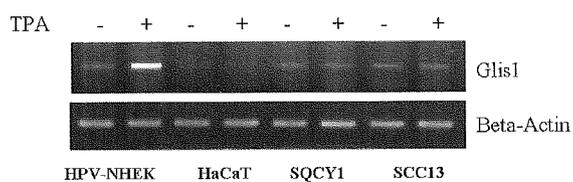


図3 全長の Glis1 を高発現させた細胞ではコントロールと比較して変化はなかったが、C末端を短くした Glis1 を高発現させた細胞では形態的に変化を認めた。

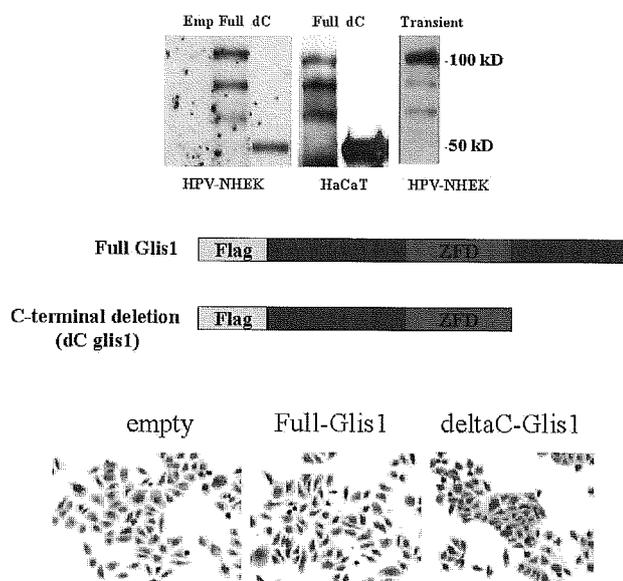
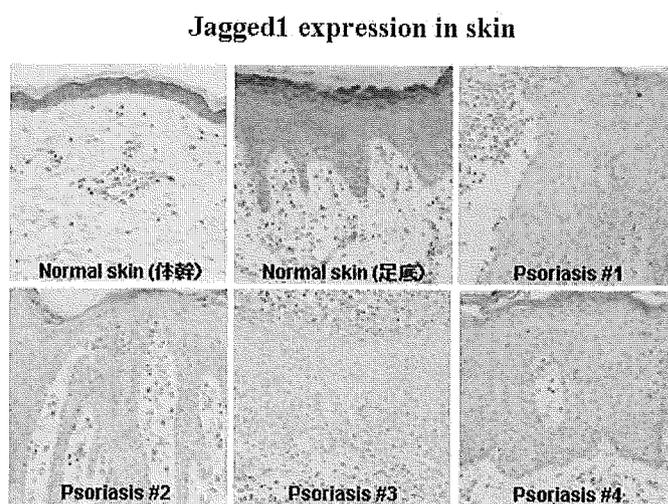


図4 Jagged1 は正常表皮では発現しているが、乾癬表皮では発現がないか、あるいは著しく減弱している。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

汎発性膿疱性乾癬患者群の QOL について

分担研究者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
皮膚・粘膜・結合織学分野 教授

研究要旨 汎発性膿疱性乾癬患者群の QOL をあきらかにする目的で、調査実施計画の倫理審査を主任研究者および分担研究者の所属大学で受け、包括的健康関連 QOL 尺度 MOS 36-Item Short-Form Health Survey version 2 を用いて疫学調査を実施した。最終的に 106 症例のデータを回収し、このうち 104 症例を解析することができた。汎発性膿疱性乾癬患者群の QOL の特徴として、①SF-36v2 の 8 種類の下位尺度すべての得点が低下した症例が存在する。②下位尺度のうち全体的健康観、社会生活機能、日常役割機能・精神の項目では、患者群の過半数の得点が低下している。③身体機能、日常役割機能・身体、社会生活機能、全体的健康観において、標準偏差2倍以上に得点が低下している症例の割合が多い。ことが認められた。

研究協力者

北島康雄

岐阜大学大学院医学系研究科病態制御学講座・皮膚病態学 教授

小澤 明

東海大学医学部医学科専門診療学系
皮膚科学 教授

市來善郎

岐阜大学大学院医学系研究科病態制御学講座・皮膚病態学 助教授

松浦浩徳

岡山大学医学部・歯学部附属病院
皮膚科 講師

梅澤慶紀

東海大学医学部医学科専門診療学系
皮膚科学講師

は、汎発性膿疱性乾癬治療ガイドライン²⁾として実を結んでいる。しかしながら、GPP 患者群の quality of life (QOL) に関する調査は実施されてこなかった。このため我々は、全国の施設を対象とし、GPP 患者群の QOL の特性を明らかにする目的で疫学調査を実施した。

B. 研究方法

QOL 調査実施計画の倫理審査を主任研究者および分担研究者の所属大学（岐阜大学および岡山大学）の倫理委員会に申請し承認を得たのち、調査協力施設（日本皮膚科学会認定専門医研修施設のうち 146 施設）に受診している GPP 患者 370 名（男性 168 名、女性 202 名）を調査対象として、平成16年 9 月より QOL 調査を開始した。

包括的健康関連 QOL 尺度として MOS 36-Item Short-Form Health Survey version 2 (SF-36v2) とそのマニュアル³⁾および、同時に重症度/治療評価調査票を各施設に送付した。担当医による調査内容に関する説明を行い、同意をいただいたうえで GPP 患者本人には SF-36v2 を回答し

A. 研究目的

汎発性膿疱性乾癬 (GPP) は急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する稀な疾患である¹⁾。これまで GPP では、その臨床的特徴、重症度の評価、治療法とその効果の調査を目的に全国疫学調査が実施されてきた。この調査結果

てもらい、同時に担当医が重症度・治療評価調査票を記入し一緒に返送してもらう形式をとった。

回収したデータは、SF-36v2 スコアリングプログラムを使用して国民標準値に基づいたスコアリング（NBS）により得点化し評価した。

C. 研究結果

QOL 調査の回収状況：今回、回収できた106症例のうち、欠損値があるため解析ができなかった2症例を除いた104症例を解析した。

患者背景：104症例の内訳は男性患者34名、女性患者70名で、男女比はこれまでの報告¹⁾ 1:1.2より高く女性に偏りが認められた。年齢の平均は51.8±12.5歳であった（表1）。

NBSの結果：NBSに基づいた得点では2002年の日本国民標準値を50点、その標準偏差（SD）が10点となるように得点に変換され偏差得点として表示されるため、国民標準値との直接比較が可能になる。今回の104例のNBSの得点解析から国民標準値より1SD以上の低下を認めた下位尺度の項目数を図1に示す。症例ごとのスコアリングをみると1SD以上の低下を認めた下位尺度の項目数では、0個が19名（18%）、8個が15名（14%）と多く、QOLが強く冒されている症例と冒されていない症例とに分かれる傾向があった。

また、SF-36v2で評価される8種類の下位尺度（身体機能、日常役割機能・身体、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能・精神、心の健康）ごとに検討を加えるといずれの項目も平均値は国民標準値より低下していた（表2）。NBSの得点をa)2SD以上相当低下、b)1SD以上2SD未満相当の低下、c)1SD未満相当の低下ないしは低下無し、に分けてその頻度を検討すると、日常役割機能・身体、全体的健康感、社会生活機能、日常

役割機能・精神では、いずれもa)、b)に相当する症例の合計の割合が50%以上を占めており、全般的なQOL低下が認められた（図2）。一方で身体機能、活力、心の健康ではc)に相当する症例が60%を超えており、全般的なQOL低下が小さい傾向が認められた。さらに、身体機能（28%）、日常役割機能・身体（26%）、社会生活機能（26%）、全体的健康観（23%）とa)にあたるQOLが大きく低下した症例の割合が多い項目も認められた。

D. 考察

健康関連QOLは患者の視点からみた主観的な指標として最近多くの臨床研究や疫学研究などで注目されている。健康関連QOLの評価法には対象を限定しない包括的QOL尺度と、ある疾患や症状に特異的な疾患特異的QOL尺度の二つがある。包括的QOL尺度としてはSF-36v2, Sickness Impact Profile, Nottingham Health Profile, WHOQOLなどが代表的である⁴⁾。今回の調査では対象がGPPであり膿疱といった皮膚症状だけでなく発熱、全身倦怠感や関節痛などの皮膚以外の症状を伴うこと、軽快時には症状が完全に消失する症例もあることから包括的QOL尺度を選択することにし、包括的QOL尺度として、国際的に普及し、本邦の国民標準値がすでに計算されているSF-36v2³⁾を使用した。解析対象とした104例では男性34名、女性が70名とやや女性に偏りが認められた。これは協力施設における偏り、男女での受診のしやすさの差などの影響を受けたと考えられるが、再発の頻度や症状の程度などに性差がある可能性は否定できず今後の解析が必要である。この点に関しては、QOL調査と同時に進めた重症度/治療評価調査から両者の相関を検討する予定である。

SF-36v2は8種類の下位尺度（身体機能、日常役割機能・身体、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能

能・精神、心の健康)を評価することが可能である。さらにNBSにより2002年の日本国民標準値を50点、その標準偏差(SD)が10点となるように項目ごとに得点に変換され、国民標準値との比較が可能になっている。また、偏差得点であることから、得点の分布や程度を直接判断することが可能である。今回の検討では、下位尺度の各項目で平均点は国民標準値に比べて低下していたが、1SD以上低下した項目の数を症例ごとに検討すると、全く冒されていない群と8種類すべて冒されている群の頻度が高かった。これらのことは、GPP患者群において、QOLが大きく低下している群とそうでない群があることを示している。これらの群を比較した場合、重症度や臨床経過が異なる可能性がありさらに解析が必要であると考えられる。また、その判別にはSF36v2が有用であると思われる。

8種類の下位尺度別の解析では、日常役割機能・身体、全体的健康感、社会生活機能、日常役割機能・精神、身体機能において全般的なQOLの低下が認められた。逆に身体機能、活力、心の健康においてはQOLの低下の割合は少なかった。また、身体機能、日常役割機能・身体、社会生活機能、全体的健康観において、2SD以上に相当する値に得点が低下している症例の頻度が高かった。これまでに、頸椎症性脊髄症⁵⁾、透析患者でのすべての下位尺度の低下、保存期腎不全患者での身体の痛みを除く7下位尺度の低下、腎移植患者における身体機能、全体的健康感、活力、社会機能の低下などの報告⁶⁾があり、疾患やその病期によってSF-36v2の下位尺度の低下は異なることが知られている。今回の結果は、GPPにおけるQOLの特徴を示していると考えた。

E. 結論

GPPのQOL調査を実施した。結果として、GPP群では、SF-36v2の8種類の

下位尺度の低下が認められ、QOLが広く冒されていると思われる。今後は、重症度/治療評価調査との相関を解析し、GPPにおけるQOLの特徴をさらに明らかにする必要がある。

引用文献

- 1) 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班：膿疱性乾癬. 難病の診断と治療指針(改訂版) 六法出版社、東京、pp311-319, 2001
- 2) Umezawa Y, Ozawa A, Kawashima T, Shimizu H, Terui T, Tagami H, Ikeda S, Ogawa H, Kawada A, Tezuka T, Igarashi A, and Harada S: Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* 295:S43-S54. 2003.
- 3) 福原俊一、鈴鴨よしみ.: SF-36v2 日本語版マニュアル 京都：NPO 健康医療評価研究機構, 2004
- 4) 福原俊一、鈴鴨よしみ. 健康プロフィール型尺度(SF-36を中心に) 池上、福原、下妻、池田編.: 臨床のためのQOL評価ハンドブック 東京：医学書院；pp 34-44, 2001
- 5) 小林直樹、藤原 淳、北川知明、斉木和彦、早乙女紘一：頸椎症性脊髄症患者の健康関連 quality of life (QOL). *整形外科* 54:1119-1122, 2003
- 6) 林洋子、慢性腎疾患 池上、福原、下妻、池田編.: 臨床のためのQOL評価ハンドブック 東京：医学書院；pp80-86, 2001

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表 (平成17年度)

1. 論文発表

英語論文

1. Yamasaki O, Kaneko J, Morizane S, Akiyama H, Arata J, Narita S, Chiba J, Kamio Y and Iwatsuki K: The association between *Staphylococcus aureus* strains carrying Panton-Valentine leukocidin genes and the development of deep-seated follicular infection. **Clin Infect Dis** 40:381-385, 2005.
2. Fujii K, Tsuji K, Matsuura H, Okazaki F, Takahashi S, Arata J and Iwatsuki K: Effect of formaldehyde gas exposure in a murine allergic contact hypersensitivity model. **Immunopharmacol and Immunotoxicol** 27:163-175, 2005.
3. Fujii K, Kondo T, Yokoo H, Yamada T, Iwatsuki K and Hirohashi S: Proteomic study of human hepatocellular carcinoma using two-dimensional difference gel electrophoresis with saturation cysteine dye. **Proteomics** 5:1411-1422, 2005.
4. Morizane S, Suzuki D, Tsuji K, Oono T and Iwatsuki K: The role of CD4 and CD8 cytotoxic T lymphocytes in the formation of viral vesicles. **Br J Dermatol** 153:981-986, 2005.
5. Nasimuzzaman Md, Kuroda M, Dohno S, Yamamoto T, Iwatsuki K, Matsuzaki S, Mohammad R, Kumita W, Mizuguchi H, Hayakawa T, Nakamura H, Taguchi T, Wakiguchi H and Imai S: Eradication of Epstein-Barr virus episome and associated inhibition of infected tumor cell growth by adenovirus vector-mediated transduction of dominant-negative EBNA1. **Mol Ther** 11:578, 2005.
6. Oshimi K, Kawa K, Nakamura S, Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Kameoka J, Tagawa S, Imamura N, Ohshima K, Kojya S, Iwatsuki K, Tokura Y, Sato E and Sugimori H: NK-cell neoplasms in Japan. **Hematology** 10:237-245, 2005.
7. Asada H, Saito-Katsuragi M, Niizeki H, Yoshioka A, Suguri S, Isonokami M, Aoki T, Ishihara S, Tokura Y, Iwatsuki K and Miyagawa S: Mosquito Salivary Gland Extracts Induce EBV-Infected NK Cell Oncogenesis Via CD4⁺ T Cells in Patients with Hypersensitivity to Mosquito Bites. **J Invest Dermatol** 125:956-961, 2005.
8. Tsuji k, Suzuki D, Naito Y, Sato Y, Yoshino T and Iwatsuki K: Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. **Eur J Dermatol** 15:480-483, 2005.
9. Yamasaki O, Morizane S, Akiyama H, Iwatsuki K, Kaneko J and Kamio Y: Tendon destruction induced by Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* in a patient with Sézary syndrome. **Br J Dermatol** 152: 586-587, 2005.
10. Yamamoto T, Fujii K, Tsuji T, Akazai A, Oda M, Imai S and Iwatsuki K: Characterization of Epstein-Barr virus-infected natural killer lymphocytes in a patient with hypersensitivity to mosquito bites. **J Am Acad Dermatol** 53:

- 912-914, 2005.
11. Morizane S, Yamamoto T, Hisamatsu Y, Tsuji K, Oono T, Hashimoto T and Iwatsuki K: Pemphigus vegetans with IgG and IgA antidesmoglein 3 antibodies. **Br J Dermatol** 153:1236-1237, 2005.
 12. Fujimoto W, Hamada T, Yamada J, Matsuura H and Iwatsuki K: Bullous systemic lupus erythematosus as an initial manifestation of SLE. **J Dermatol** 32:1021-1027, 2005.
 13. Nitta Y, Iwatsuki K, Kimura H, Kojima S, Morishima T, Tsuji K and Oono T: Fatal natural killer cell lymphoma arising in a patient with a crop of Epstein-Barr virus-associated disorders. **Eur J Dermatol** 15:503-506, 2005.
 14. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, Burg G, Cerroni L, Dreno B, Glusac E, Guitart J, Heald PW, Kempf W, Knobler R, Lessin S, Sander C, Smoller BS, Telang G, Whittaker S, Iwatsuki K, Obitz E, Takigawa M, Turner ML and Wood GS: Defining early mycosis fungoides. **J Am Acad Dermatol** 53:1053-1063, 2005.
- 邦文論文
1. 荒田次郎、清水 宏、渡辺晋一、宮地良樹、岩月啓氏、古江増隆、小野 真、佐藤智秀、岩崎 甫. 皮膚科領域感染症に対する telithromycin の臨床評価—cefdirin を対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験—. 日本化学療法学会雑誌 53:183-205, 2005
 2. 荒田次郎、清水 宏、渡辺晋一、宮地良樹、岩月啓氏、古江増隆、小野 真、佐藤智秀、岩崎 甫. 皮膚科領域感染症患者における telithromycin の有効性、安全性および体内動態. 日本化学療法学会雑誌 53:207-224, 2005
 3. 瀧川雅弘、川島 眞、古江増隆、飯塚一、伊藤雅章、中川秀己、塩原哲夫、島田眞路、竹原和彦、宮地良樹、片山一朗、古川福実、岩月啓氏、橋本公二. 小児アトピー性皮膚炎患者保護者アンケート調査. 臨床皮膚科 59:323-329, 2005
 4. 大野貴司、松浦浩徳、浅越健治、山崎修、岩月啓氏. エトレチナート内服治療中乾癬患者でのステロイド軟膏単独外用治療と活性型ビタミン D3 軟膏併用外用療法の効果について. 新薬と臨床 54:563-567, 2005
 5. 松浦浩徳、田端雅弘、岩月啓氏. 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (Gefitinib) による皮膚症状. アレルギーの臨床 25:152-155, 2005
 6. 辻 和英、岩月啓氏. 種痘様水疱症. Visual Dermatology 4:910-911, 2005
 7. 濱田利久、浅越健治、郷原亜以子、森實 真、岩月啓氏、高村志保、片山治子. ステロイド内服療法が奏効した後頭部懸垂性蕁状血管腫の1例. 皮膚科の臨床 47:1119-1122, 2005
 8. 森實 真、山崎 修、辻 和英、浅越健治、岩月啓氏. 血管腫を疑った aneurysmal fibrous histiocytoma の2例. 日本皮膚外科学会 9:30-31, 2005
 9. 岩月啓氏. 皮膚T細胞リンパ腫. 医学のあゆみ 212:485-490, 2005
 10. 岩月啓氏. シックハウス症候群—望まれる病態解明と疾患概念の整理. Medical Tribune 38:37, 2005
 11. 岩月啓氏. 種痘様水疱症. Visual Dermatology 4:910-911, 2005
 12. 岩月啓氏. 実践皮膚病変のみかた—皮膚の感染症—. 日本医師会雑誌 134:

S286, 2005

13. 岩月啓氏. WHO分類に基づく皮膚リンパ腫の臨床と病理—とくに皮膚B細胞性リンパ腫について—. *Seminaria Dermatologie* No.178:37446, 2005
14. 岩月啓氏. 皮膚NK/T細胞リンパ腫 (1) —菌状息肉症・Sézary 症候群とEB ウイルス関連NK/T細胞リンパ腫—. *日本皮膚科学会雑誌* 115:2163-2171, 2005
15. 岩月啓氏、大野貴司、松浦浩徳. 血液内科以外でみつかると悪性リンパ腫—皮膚—. *内科* 96:299-303, 2005
16. 岩月啓氏、大野貴司、山崎 修、秋山尚範. アトピー性皮膚炎における皮膚細菌叢の推移と治療効果. *皮膚の科学* 4増 5:94-98, 2005
17. 岩月啓氏、山本剛伸、鈴木大介、辻和英. 蚊刺過敏症の謎. *日本小児皮膚科学会雑誌* 24:103-108, 2005
18. 岩月啓氏、高橋祥子、藤井一恭、辻和英. 住環境と皮膚症状—いわゆるシックハウス症候群をどう考えるか—. *皮膚と美容* 37:18-24, 2005
19. 山本剛伸、岩月啓氏. 種痘様水疱症. *MB Derma* 96:40-45, 2005

著書

1. 岩月啓氏、山崎 修: 細菌感染症. 皮膚科領域の感染症—診断と治療指針—. マクキヤン・ヘルスケア: 大阪; pp 91-129, 2005
2. 川島 眞、岩月啓氏、安元慎一郎、三石 剛. ウイルス感染症. 皮膚科領域

の感染症—診断と治療指針—. マクキヤン・ヘルスケア: 大阪; pp51-63, 2005

3. 大野貴司、岩月啓氏. ステロイド外用薬が無効なとき次に提起する治療法は、てこずる外来皮膚疾患 100 の対処法. 宮地編. *メディカルレビュー社*: 東京; pp120-121, 2005
 4. 大野貴司、秋山尚範、岩月啓氏. 細菌感染症、皮膚免疫ハンドブック. 玉置・塩原編. *中外医学社*: 東京; pp365-366, 2005
2. 学会発表
1. 松浦浩徳、岩月啓氏、梅澤慶紀、小澤明、市來善郎、北島康雄、中村晃一郎、金子史男. 膿疱性乾癬の疫学解析. 第20回日本乾癬学会, 2005
 2. 松浦浩徳、岩月啓氏、臼井仁美、大森昌子、槇野博史、長宅芳男. Secondary systemic amyloidosis を伴った関節症性乾癬の一例. 第20回日本乾癬学会, 2005

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

性別	男性 : 女性	34 : 70	(人)
年齢	平均	51.8	標準偏差12.5 (歳)

表1 GPP QOL 調査のサンプル特性

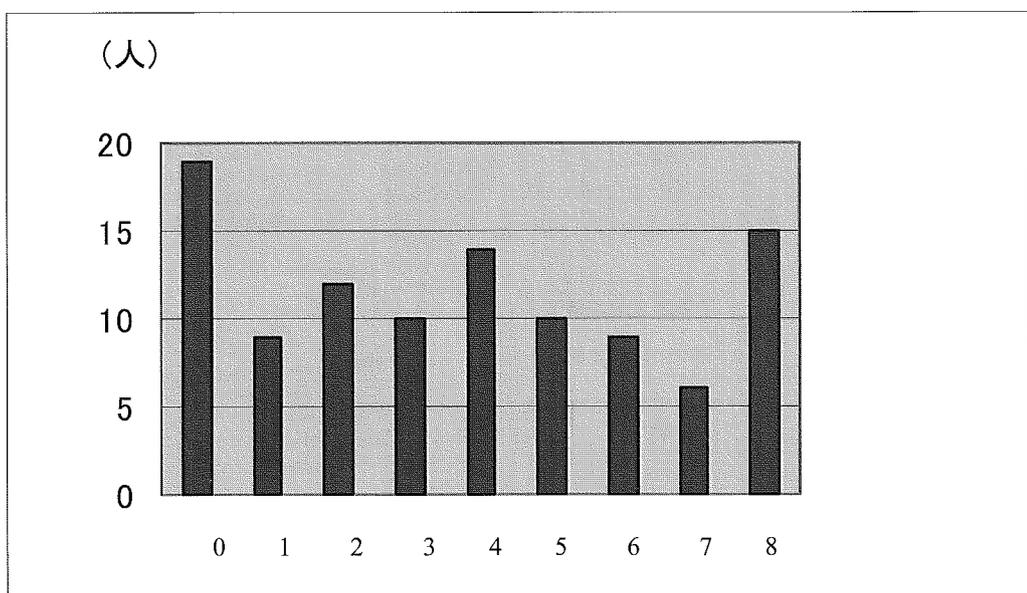


図1 NBSにより1SD以上の得点低下を認めた下位尺度の個数

下位尺度	得点の平均	標準偏差
身体機能	40.1	18
日常役割機能・身体	38.1	15.9
身体の痛み	44.4	13.1
社会生活機能	38	10.4
全体的健康観	42.7	10.6
活力	37.3	15
日常役割機能・精神	38.9	15.4
心の健康	41.5	11.2

表2 NBSによる下位尺度ごとの得点

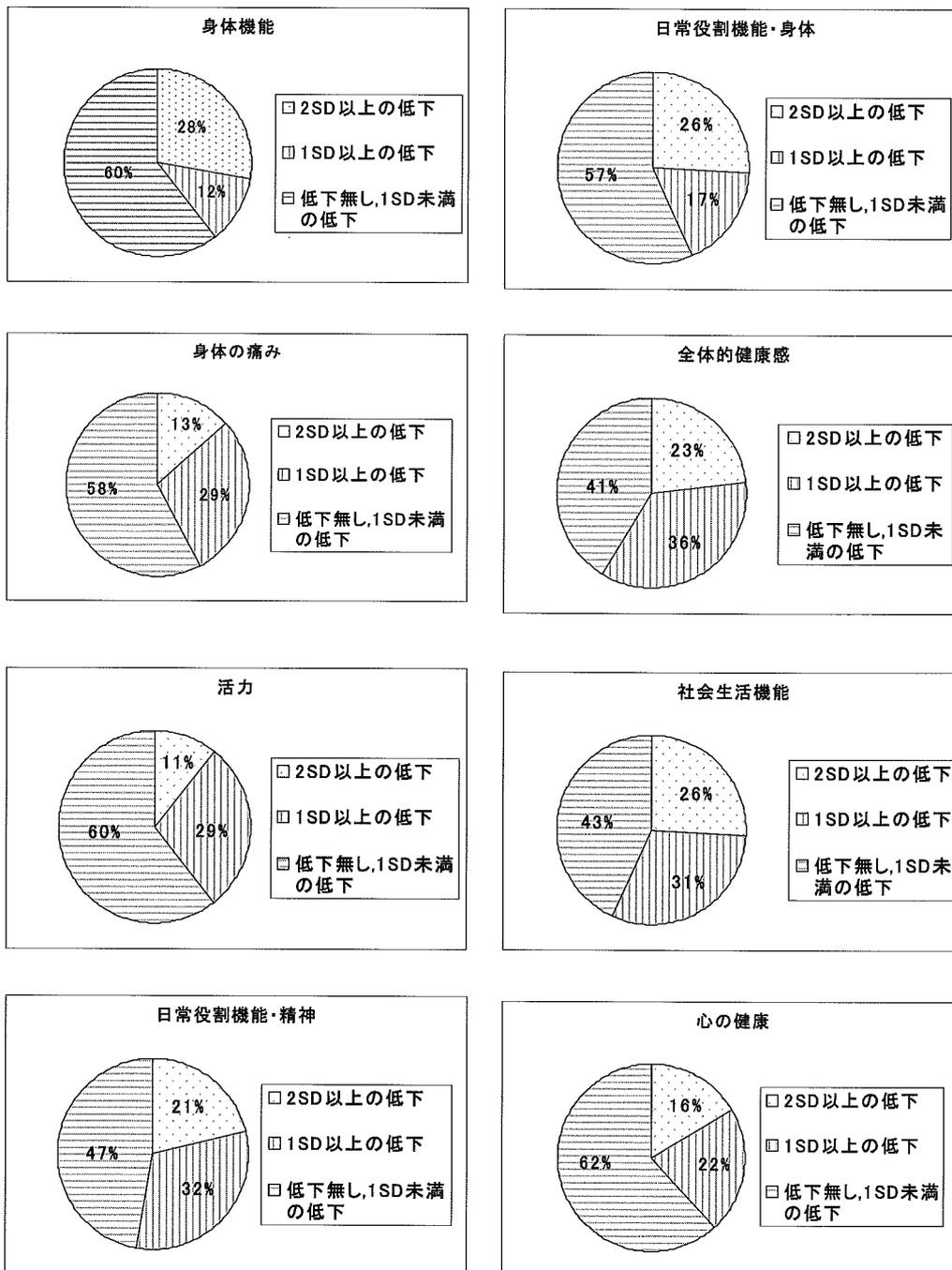


図2 下位尺度ごとの低下の頻度

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

膿胞性乾癬の発生機序の解析

分担研究者 許 南浩 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨 我々はこれまでに、正常表皮角化細胞（NHK）の代表的な増殖抑制因子である高 Ca と TGF β は、S100C/A11 を介して信号を伝達することを示した。本研究は、高 Ca による増殖抑制には NFAT1 の活性化も必要であることを明らかにした。さらに、増殖中の NHK においては、増殖抑制の最終段階の担い手である p21 遺伝子のプロモーターには KLF16 タンパク質が結合して転写を抑制しており、増殖抑制シグナルによって活性化された NFAT1 と Sp1 複合体（高 Ca の場合）や Smad3 と Sp1 の複合体（TGF β の場合）が KLF16 を駆逐して p21 遺伝子を活性化することを示した。このような増殖制御機構の解明は、乾癬をはじめとする皮膚の増殖性疾患の病態解明に新たな可能性を与えるものである。

共同研究者

阪口政清 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・助手

A. 研究目的

我々はこれまでに、NHK 細胞の代表的な増殖抑制因子である高 Ca と TGF β は、S100C/A11 を介して信号を伝達することを示した。さらに、TGF β の場合は、Smads タンパク質を介する経路が同時に活性化することが必須であることも示した。本研究は、NHK 細胞の増殖制御機構のより詳細な解明を目的として、1) 高 Ca による増殖抑制には S100C/A11 経路のみで十分か、2) 核内で複数の経路に由来するシグナルがどのように統合されているのか、を明らかにしようというものである。

B. 研究方法

1. 細胞は、動物成分を含まない培地で培養した NHK 細胞を用いた。抗 S100C/A11 抗体、抗 KLF16 抗体は自作し、その他の抗体は市販のものを使用した。
2. シグナル伝達経路の特異的な抑制には、阻害剤、siRNA、抗体の細胞内導入に

よった。

3. 免疫学的解析、クロマチン免疫沈降法、Electromobility shift assay、Luciferase assay、は通常の方法によった。

C. 研究結果

結果の要点は、以下の通りである。

1. NHK 細胞が高 Ca に暴露されると calcineurin が活性化され、その作用によって NFAT1 の脱リン酸化、核移行が起こった。NFAT1 は Sp1 と結合し、p21 プロモーターに作用して転写活性をあげた。
2. この NFAT1 を介する経路は高 Ca による増殖抑制に必須であった。
3. 既に発表した結果も総合して詳細な検討を行ったところ、TGF β は S100C/A11 経路と Smads 経路、高 Ca は S100C/A11 経路と NFAT1 経路という、それぞれ共通経路と独自経路の両方の活性化が必須であること、両経路によって活性化された Sp1 と Smads か NFAT1 の複合体が p21 転写を誘導することが明らかになった。
4. p21 プロモーター上で相互作用をする

タンパク質をスクリーニングし、増殖中のNHK細胞においては、増殖抑制の最終段階の担い手であるp21遺伝子のプロモーターにKLF16タンパク質が結合して転写を抑制しており、増殖抑制シグナルによって活性されたNFAT1とSp1複合体（高Caの場合）やSmad3とSp1の複合体（TGF β ）がKLF16を駆逐してp21遺伝子を活性化することを明らかにした。

D. 考察

本年度までの研究によって、NHK細胞の代表的な増殖抑制因子である高CaとTGF β の細胞内信号伝達経路の全体像が明らかになった。ヒト正常表皮組織の免疫染色は、培養NHK細胞を用いて得られた分子機構とcompatibleであった。乾癬皮膚では、通常であれば基底層に局限しているはずの核にS100C/A11を持たない細胞が基底上層まで幅広く分布しており、我々が見いだした増殖抑制信号伝達経路が乾癬表皮では何らかの異常を期待していることが示唆された。今後、その異常の本態は何か、何がそのような異常をもたらしているかを検討することによって、乾癬病態のよりよい理解に努めたい。

E. 結論

NHK細胞に対する代表的な増殖抑制因子のうち、TGF β はS100C/A11系とSmads経路、高CaはS100C/A11経路とNFAT1経路という、それぞれ共通経路と独自経路の両方の活性化が必須であること、両経路によって活性化されたSp1とSmadsかNFAT1の複合体がp21転写を誘導することを明らかにした。また、p21プロモーター上での、KLF16とそれぞれの複合体の相互作用とその意義も示した。このような新たな増殖制御機構の解明は、乾癬をはじめとする皮膚の増殖性疾患の病態解明に貢献すると期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成17年度）

[論文発表]

英語論文

1. Sakaguchi M, Sonogawa H, Nukui T, Sakaguchi Y, Miyazaki M, Namba M, Huh NH: Bifurcated converging pathways for high Ca²⁺- and TGF β -induced inhibition of growth of normal human keratinocytes. **Proc Natl Acad Sci USA** 102:13921-13926, 2005
2. Takaishi M, Makino T, Morohashi M, Huh NH: Identification of human hornerin and its expression in regenerating and psoriatic skin. **J Biol Chem** 280:4696-4703, 2005
3. Kashiwagi M, Huh NH: Organ culture of developing mouse skin and its application for molecular mechanistic studies of morphogenesis. **Methods Mol Biol** 289:39-46, 2005
4. Abarzua F, Sakaguchi M, Takaishi M, Nasu Y, Kurose K, Ebara S, Miyazaki M, Namba M, Kumon H, Huh NH: Adenovirus-mediated overexpression of REIC/Dkk-3 selectively induces apoptosis in human prostate cancer cells through activation of c-Jun-NH2-kinase. **Cancer Res** 65:9617-9622, 2005
5. Sakaguchi M, Nukui T, Sonogawa H, Murata H, Futami J, Yamada H, Huh NH: Targeted disruption of transcriptional regulatory function of p53 by a novel efficient method for introducing a decoy oligonucleotide into nuclei. **Nucleic Acids Res** 33:e88, 2005

6. Kataoka K, Nagao Y, Nukui T, Akiyama I, Tsuru K, Hayakawa S, Osaka A, Huh NH: An organic-inorganic hybrid scaffold for the culture of HepG2 cells in a bioreactor. **Biomaterials** 26:2509-2516, 2005
7. Deguchi K, Takaishi M, Hayashi T, Oohira A, Nagotani S, Li F, Jin G, Nagano I, Shoji M, Miyazaki M, Abe K, Huh NH: Expression of neurocan after transient middle cerebral artery occlusion in adult rat brain. **Brain Res** 1037:194-199, 2005
8. Futami J, Kitazoe M, Maeda T, Nukui E, Sakaguchi M, Kosaka J, Miyazaki M, Kosaka M, Tada H, Seno M, Sasaki J, Huh NH, Namba M, Yamada H: Intracellular delivery of proteins into mammalian living cells by polyethylenimine-cationization. **J Biosci Bioeng** 99:95-103, 2005
9. Kitazoe M, Murata H, Futami J, Maeda T, Sakaguchi M, Miyazaki M, Kosaka M, Tada H, Seno M, Huh NH, Namba M, Nishikawa M, Maeda Y, Yamada H: Protein transduction assisted by polyethylenimine-cationized carrier proteins. **J Biochem (Tokyo)** 137:693-701, 2005
10. Aoki M, Kanamori M, Ohmori K, Takaishi M, Huh NH, Nogami S, Kimura T: Expression of developmentally regulated endothelial cell locus 1 was induced by tumor-derived factors including VEGF. **Biochem Biophys Res Commun** 333:990-995, 2005
11. Medina RJ, Kataoka K, Takaishi M, Miyazaki M, Huh NH: Isolation of epithelial stem cells from dermis by a three-dimensional culture system. **J Cell Biochem** 2006 Jan 11; [Epub ahead of print]
12. Deguchi K, Tsuru K, Hayashi T, Takaishi M, Nagahara M, Nagotani S, Sehara Y, Jin G, Zhang H, Hayakawa S, Shoji M, Miyazaki M, Osaka A, Huh NH, Abe K: Implantation of a new porous gelatin-siloxane hybrid into a brain lesion as a potential scaffold for tissue regeneration. **J Cereb Blood Flow Metab** 2006 Jan 11; [Epub ahead of print]
13. Medina RJ, Kataoka K, Miyazaki M, Huh NH: Efficient differentiation into skin cells of bone marrow cells recovered in a pellet after density gradient fractionation. **Int J Mol Med** (in press)

[日本語論文]

なし

[学会発表]

1. Sakaguchi M, Sonogawa H, Miyazaki M, Namba M, Huh N: Bifurcated converging pathways for high Ca^{++} - and TGFb-induced inhibition of growth of normal human keratinocytes, The American Society for Cell Biology (ASCB) annual meeting (45th), San Francisco, USA, December 12, 2005.
2. Huh N, Makino E, Sakaguchi M: S100C/A11, an essential element of the signal transduction of TGFb-induced growth suppression and a potential target for therapy

against hyper-proliferative human diseases. Cell Signaling World 2006, Singnal Transduction Pathways as Therapeutic Targets, Luxembourg, Luxembourg, January 26, 2006.

3. Sakaguchi M, Abarzua F, Takaishi M, Nasu Y, Kumon H, Huh N: Adenovirus-mediated overexpression of REIC/Dkk-3 selectively induces apoptosis in human prostate cancer cells through activation of JNK, The 11th International Charles Heidelberger Symposium on

Cancer Research, Phitsanulok, Thailand, January 26, 2006.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
「前立腺癌細胞のアポトーシス誘発剤」
出願番号 2005-073807
2. 実用新案登録
○なし
3. その他
○なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

乾癬局面および膿疱性乾癬病変部における樹状細胞についての免疫組織学的検討

分担研究者 小宮根真弓
東京大学医学部附属病院皮膚科・講師

研究要旨 膿疱性乾癬と尋常性乾癬の相違について、樹状細胞の側面より、免疫組織学的に検討した。今回は症例数が少ないためプレリミナリーな結果として報告した。尋常性乾癬では、多数の CD11c 陽性樹状細胞の表皮内への浸潤が認められたが、膿疱性乾癬では少数しか認められなかった。表皮内 CD1a 陽性細胞数も、膿疱性乾癬では少ない傾向にあった。CD83 陽性樹状細胞の浸潤も、尋常性乾癬に比べ膿疱性乾癬では少数であった。しかしながら HLA-DR 陽性表皮細胞は、同程度に認められた。膿疱性乾癬では尋常性乾癬に比べると表皮内の樹状細胞の浸潤が少なく、尋常性乾癬での著明な表皮肥厚に樹状細胞の浸潤が何らかの関与をしている可能性が考慮された。また、尋常性乾癬と膿疱性乾癬でのケモカイン、サイトカインプロファイルの相違が、浸潤樹状細胞の差として現れている可能性も考えられた。

共同研究者
竹腰知紀
東京大学医学部附属病院皮膚科
桜井直樹
東京大学医学部附属病院皮膚科
南谷洋策
東京大学医学部附属病院皮膚科
佐伯秀久
東京大学医学部附属病院皮膚科
玉置邦彦
東京大学医学部附属病院皮膚科

認めることが知られているが、膿疱性乾癬における樹状細胞の分布とどの程度違いがあるのか、また病変形成にどの程度関与しているのかは不明である。今回、膿疱性乾癬が尋常性乾癬とどのように異なるのかあるいは同じなのかを明らかにするため、尋常性乾癬および膿疱性乾癬における樹状細胞の分布と形質について、免疫組織学的に検討した。膿疱性乾癬症例がまだ2例と少なく、今回はプレリミナリーな結果を報告する。

A. 研究目的

尋常性乾癬、膿疱性乾癬病変部には、多数の樹状細胞が存在し、近年それらの病変形成への関与が指摘されている。尋常性乾癬は、著明な表皮肥厚、根棒状の表皮提の増殖と、稠密なリンパ球、樹状細胞の皮疹部への浸潤、好中球の角層下海綿状膿疱を特徴とするが、膿疱性乾癬では表皮肥厚はそれほど著明ではない代わりに、好中球の浸潤が著明で膿疱の形成が顕著である。尋常性乾癬において多数の樹状細胞の浸潤を

B. 研究方法

7例の尋常性乾癬患者および2例の膿疱性乾癬患者病変部より同意を得たうえで生検により皮膚標本を得た。これを OCT コンパウンドにて包埋後凍結し、クリオスタットにて6 μm に薄切した。一次抗体として抗 CD1a 抗体、抗 CD11c 抗体、抗 CD11b 抗体、抗 CD83 抗体、抗 Langerin 抗体、抗 BDCA2 抗体を用いた。2次抗体として、ビオチン化抗マウス IgG 抗体あるいはビオチン化抗ヤギ IgG 抗体を用い、

ABC ペルオキシダーゼ法にて、Diaminobenzidineを基質として発色、ヘマトキシリンにて核染色施行し、脱水後マウントした。

C. 研究結果

1) 尋常性乾癬病変部、病変周辺部、膿疱性乾癬病変部表皮内には多数の CD1a 陽性ランゲルハンス細胞が認められた。膿疱性乾癬病変部では、尋常性乾癬に比べ、表皮内の CD1a 陽性ランゲルハンス細胞は少ない傾向にあった (図 1)。

2) 尋常性乾癬病変部には多数の CD11c 陽性細胞が表皮内および真皮表皮境界部、真皮上層に浸潤していたが、膿疱性乾癬病変部での CD11c 陽性細胞浸潤はそれに比べると少数であった (図 2)。

3) 尋常性乾癬病変部においては、多数の CD83 陽性細胞が表皮内および真皮乳頭部に浸潤していたが、膿疱性乾癬病変部では少数しか認められなかった (図 3)。

4) 尋常性乾癬病変部表皮内には多数の HLA-DR 陽性細胞の浸潤が認められ、膿疱性乾癬ではそれに比べ、HLA-DR 陽性浸潤細胞は少数であったが、HLA-DR 陽性表皮細胞は同程度に認められた (図 4)。

D. 考察

近年、樹状細胞の乾癬病変形成への関与が、主に Krueger らのグループにより報告されている。今回の検討から、尋常性乾癬病変部の表皮内、真皮乳頭、および真皮上層には多数の CD11c 陽性樹状細胞が浸潤し、その一部は CD83 陽性であった。一方、膿疱性乾癬病変部では、CD11c 陽性細胞の表皮内への浸潤は少なく、尋常性乾癬病変部との大きな違いであると考えられた。CD1a 陽性ランゲルハンス細胞数も、膿疱性乾癬病変部では、尋常性乾癬病変部に比べ少ない傾向が認められた。尋常性乾癬局面辺縁部の真皮表皮境界部に認められた CD83 陽性細胞は、尋常性乾癬病変部では多数認められたが膿疱性乾癬病変部では

少数であった。これらのことから、膿疱性乾癬病変部では尋常性乾癬病変部に比べると、表皮内の樹状細胞の浸潤が少ないと考えられた。樹状細胞と表皮細胞の相互作用については、まだ研究が進んでいない状況であるが、尋常性乾癬の表皮肥厚に、樹状細胞が何らかの役割を担っている可能性が考慮された。さらに、尋常性乾癬と膿疱性乾癬におけるケモカイン、サイトカインプロファイルの相違が、このような樹状細胞の浸潤の差として現れている可能性があると考えられた。

E. 結論

表皮内への樹状細胞の浸潤は尋常性乾癬病変部で認められる著明な表皮の肥厚に何らかの関係がある可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (平成17年度)

論文発表

英語論文

1. Kagami S, Saeki H, Komine M, Kakinuma T, Nakamura K, Tsunemi Y, Sasaki K, Asahina A, Tamaki K. CCL28 production in HaCaT cells was mediated by different signal pathways from CCL27. *Exp Dermatol* 15:95-100, 2006
2. Shimazu K, Tsunemi Y, Hattori N, Adachi M, Imakado S, Saeki H, Komine M, Tamaki K. Diagnosis of epidermolytic palmoplantar keratoderma in a very early stage by gene analysis. *J Dermatol* 32: 859-861, 2005
3. Komine M, Kakinuma T, Kagami S, Hanakawa Y, Hashimoto K,

- Tamaki K. Mechanism of thymus and activation-regulated chemokine (TARC)/CCL17 production and its modulation by roxithromycin. **J Invest Dermatol** 125:491-498, 2005
4. Komine M, Tamaki K. Kimura's disease with prolonged history and prominent vascular involvement. **Acta Dermato-Venereol** 85:360-362, 2005
 5. Kagami S, Saeki H, Komine M, Kakinuma T, Tsunemi Y, Nakamura K, Sasaki K, Asahina A, Tamaki K. Interleukin-4 and interleukin-13 enhance CCL26 production in a human keratinocyte cell line, HaCaT cells. **Clin Exp Immunol** 141:459-466, 2005
 6. Iizuka Y, Yokomizo T, Terawaki K, Komine M, Tamaki K, Shimizu T. Characterization of a mouse second leukotriene B4 receptor, mBLT2. **J Biol Chem** 280:24816-24823, 2005
 7. Kagami S, Kakinuma T, Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Sasaki K, Nakamura K, Takekoshi T, Kishimoto M, Mitsui H, Komine M, Asahina A, Tamaki K. Increased serum CCL28 levels in patients with atopictitis, psoriasis vulgaris and bullous pemphigoid. **J Invest Dermatol** 124:1088-90, 2005.
 8. Mitsui H, Watanabe T, Komine M, Nakamura H, Shimizu H, Tamaki K. Focal palmoplantar callosities in non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. **J Am Acad**

Dermatol 52:371-373, 2005

日本語論文

1. 飯塚佳子 (東京大学 院医・細胞情報)、横溝岳彦、小宮根真弓、玉置邦彦、清水孝雄：マウスロイコトリエンB4第二受容体 (BLT2) の機能解析、脂質生化学研究47巻：212-214、2005.05
2. 竹腰知紀 (東京大学医学部皮膚科)、鹿田純一郎、レパヴァー・アンドレ、出月健夫、藤本学、尹浩信、小宮根真弓、川端康浩、朝比奈昭彦、玉置邦彦、多久嶋亮彦：Interventional Radiologyに伴う放射線皮膚障害の4例、皮膚科の臨床47巻4号：521-524、2005.04
3. 小宮根真弓、矢野正一郎、大河内仁志、玉置邦彦、BlumenbergMiroslav：表皮細胞における伸展刺激の影響、炎症・再生25巻3号：186-191、2005.05

学会発表

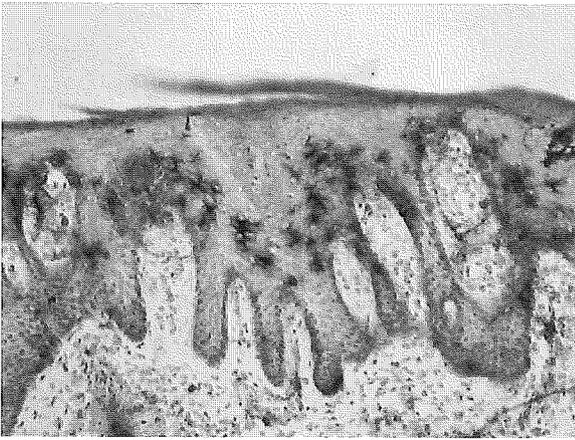
1. 第104回日本皮膚科学会総会 横浜：モーニングセミナー：活性型ビタミンD3：乾癬治療における作用機転とその応用 小宮根真弓
2. 第20回日本乾癬学会：乾癬局面周辺部の免疫組織学的検討(2) 小宮根真弓、竹腰知紀、桜井直樹、南谷洋策、佐伯秀久、朝比奈昭彦、玉置邦彦

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

図とその説明

a)



b)

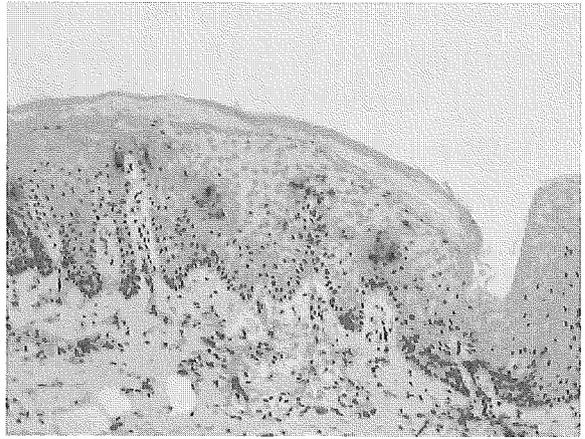
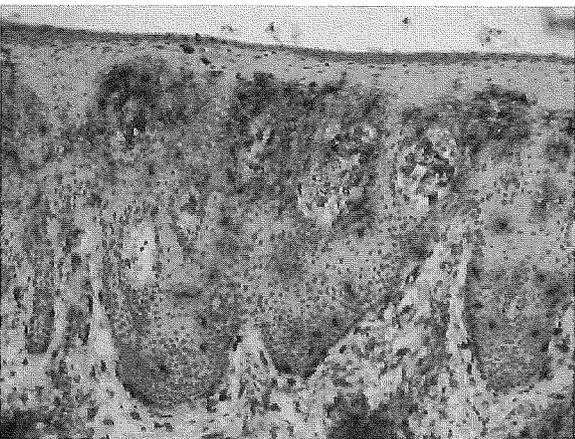


図1. a) 尋常性乾癬病変部 CD1a、b) 膿疱性乾癬病変部 CD1a

a)



b)

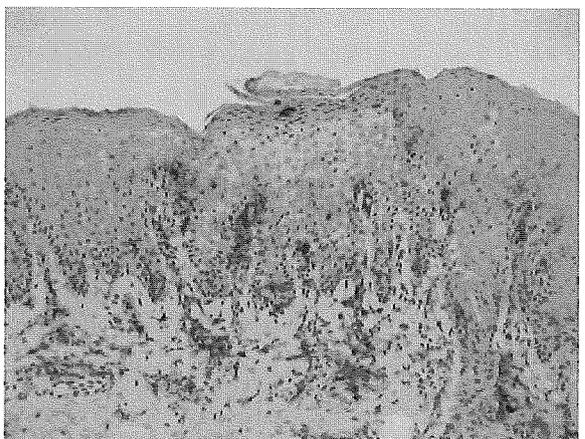
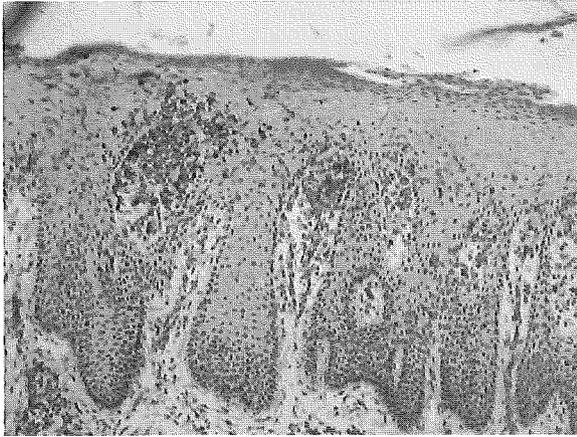


図2. a) 尋常性乾癬病変部 CD11c、b) 膿疱性乾癬病変部 CD11c

a)



b)

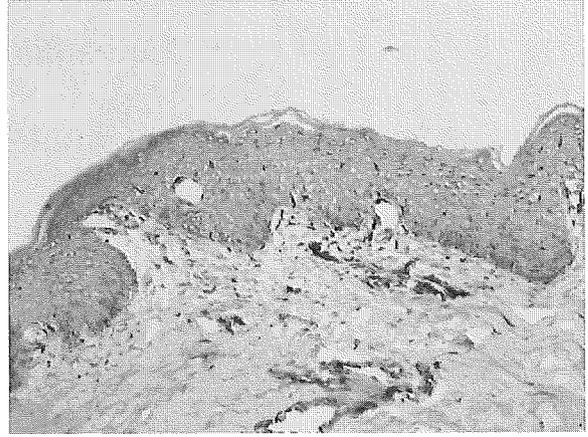
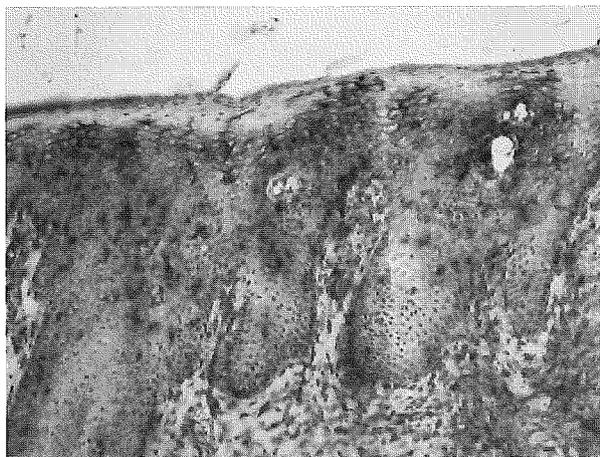


图3. a) 尋常性乾癬病変部 CD83、 b) 膿疱性乾癬病変部 CD83

a)



b)

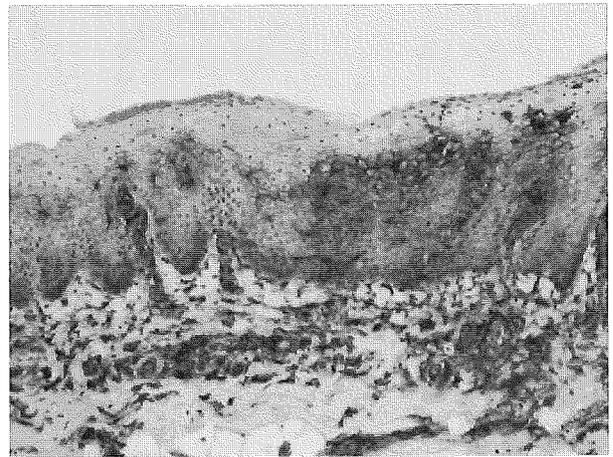


图4. a) 尋常性乾癬病変部 HLA-DR b) 膿疱性乾癬病変部 HLA-DR