

白発現：免疫組織学的検討で膿疱性乾癬病変部表皮細胞、浸潤好中球にS100A8/A9 蛋白の著明な発現を認めた。

#### D. 考察

膿疱性乾癬（汎発型）は、全身炎症反応症候群（SIRS）としてとらえるべき病態であり、プライマリーケア、全身管理、皮膚病変治療、関節症などの合併症などが考慮されなくてはならない。Ca 結合蛋白である S100A8/A9 蛋白は炎症性サイトカインにより、その発現が誘導されると同時に、それ自体が炎症性サイトカイン発現を誘導する positive feedback 機構があることが示された。S100A8/A9 蛋白は表皮細胞のみならず、顆粒球、単球、マクロファージによっても産生され全身性炎症反応症候群のバイオマーカーとして重要と考えられる。今回我々は膿疱性乾癬を含め乾癬病型間で血清 S100A8/A9 蛋白濃度を比較し、膿疱性乾癬が他の乾癬病型に比べ有意に上昇していることを示し、さらに、S100A8/A9 血清濃度は末梢白血球数、好中球と正の相関を示すことを明らかにした。このことから S100A8/A9 血清濃度が膿疱性乾癬の病勢の有用なバイオマーカーであると考えられる。これらのバイオマーカーを活用し膿疱性乾癬の病勢を性格に把握し、きめ細かい治療方針の確立に役立つものと思われる。さらにこれらの蛋白が膿疱性乾癬病変部表皮細胞、浸潤好中球に発現していることを免疫組織学的に確認しており、この蛋白質が膿疱性乾癬の病変形成にも重要であることを示した。今後、S100A8/A9 蛋白発現制御により膿疱性乾癬の治療につながる可能性が示唆された。

#### E. 結論

血清中 S100A8/A9 濃度は膿疱性乾癬では他の乾癬病型に比べ有意に上昇している。末梢血好中球、白血球数と正の相関があり、

膿疱性乾癬のバイオマーカーとして有用であると考えられる。膿疱性乾癬病変ではこれらの蛋白の発現が増加しており病変部の形成に関与しておりその抑制は治療につながる可能性がある。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### 参考文献

##### 1. 論文発表

1. Hamada T, Matsuura H, Oono T, Yamasaki, Asagoe K, Yamamoto T, Tsuji K, Iwatsuki K. Karyotypic analysis of marrow cells in pyodermic lesions associated with myelodysplastic syndrome. **Arch Dermatol**, in press.
2. Aochi S, Nakanishi G, Suzuki N, Setsu N, Suzuki D, Aya K, Iwatsuki K. A novel homozygous mutation of the EVER1/TMC6 gene in a Japanese patient with epidermodysplasia verruciformis. **Br J Dermatol** 2007, 157:1265-6.
3. Nakanishi G, Lin SN, Asagoe K, Suzuki N, Matsuo A, Tanaka R, Makino E, Fujimoto W, Iwatsuki K. A novel fusion gene of collagen type 1(exon 31) and platelet-derived growth factor B-chain(exon 2) in dermatofibrosarcoma protuberans. **Eur J Dermatol** 2007, 17:2127-9.
4. Yamamoto T, Tsuji K, Suzuki D, Morizane S, Iwatsuki K. A novel, noninvasive diagnostic probe for hydroa vacciniforme and related disorders: Detection of latency-associated Epstein-Barr virus transcripts in the crusts. **J Microbiol Methods** 2007, 68:403-407
5. Uenaka A, Wada H, Isobe M,

- Saika T, Tsuji K, Sato E, Sato S, Noguchi Y, Kawabata R, Yasuda T, Doki Y, Kumon H, Iwatsuki K, Shiku H, Monden M, Jungbluth AA, Ritter G, Murphy R, Hoffman E, Old LJ and Nakayama E.: T cell immunomonitoring and tumor responses in patients immunized with a complex of cholesterol-bearing hydrophobized pilluan (CHP) and NY-ESO-1 protein. **Cancer Immunity** 7:9-19, 2007.
6. Yamada A, Yamasaki O, Asagoe K, Tsuji K, Hamada T, Ota Y, Iwatsuki K. Recovery from Sezary syndrome following Mycobacterium avium spondylitis. **Br J Dermatol** 2007, 157:1270-1.
  7. Sugiyama H, Asagoe K, Morizane S, Oono T, Okazaki F, Iwatsuki K. Leukocyte common antigen-negative, aggressive cutaneous anaplastic large cell lymphoma with prominent pseudocarcinomatous hyperplasia. **Eur J Dermatol**, 2007, 18:74-7.
2. 学会発表
    1. Iwatsuki K. Virus-related cutaneous lymphoma: An update. The Asian experience. In Cutaneous Lymphoma: Improving the Standard of Care. Sep 29, 2007, Buenos Aires.
    2. Iwatsuki K, Yamada A, Hamada T, Asagoe K, Yamasaki O, Tsuji K. Recovery from Sezary syndrome following Mycobacterium avium spondylitis. In Cutaneous Lymphoma: Improving the Standard of Care. Sep 29, 2007, Buenos Aires.
    3. Iwatsuki K. Virus-related cutaneous lymphomas. 21st. World Congress of Dermatology. September 30-October 5, 2007, Buenos Aires.
- G. 知的財産権の出願・登録状況**  
 国際特許出願中「ウイルス潜伏感染の検査法および検査用キット」(PCT/JP2006/317851)  
 (発明者：岩月啓氏、山本剛伸)

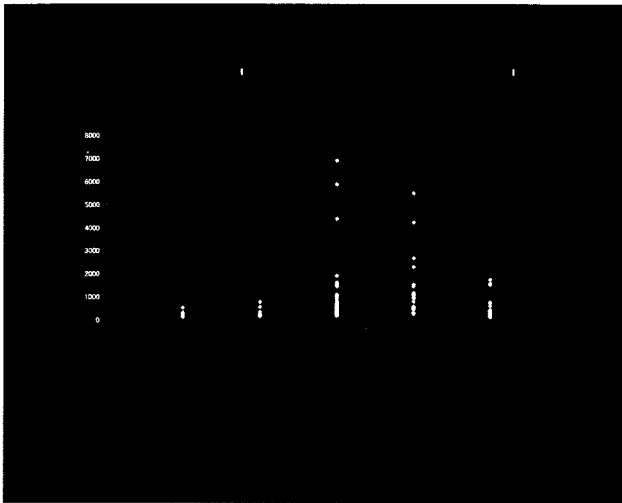


图 1

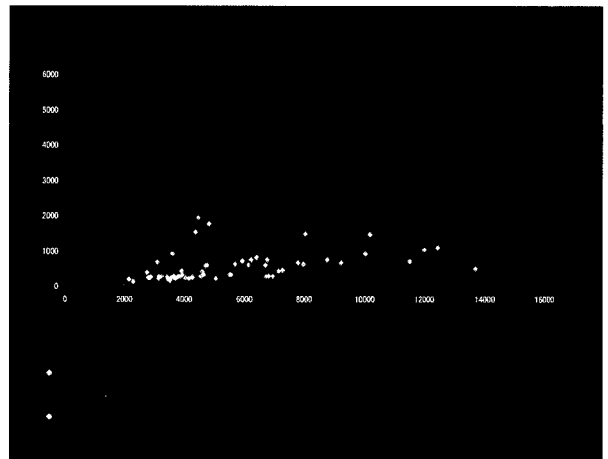
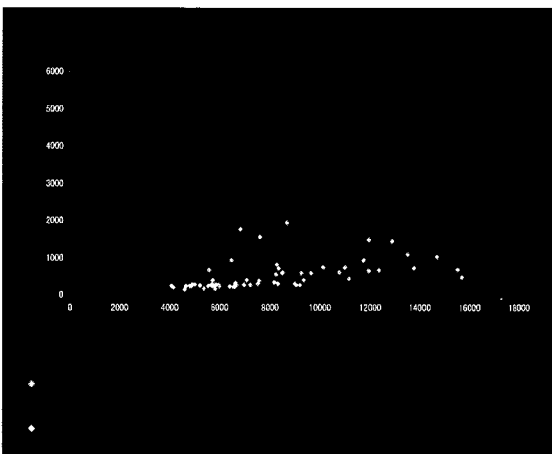


图 2

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、乾癬（特に膿胞性乾癬）病態を理解し、それを基盤とした治療法を開発することを目的として、Ca 結合タンパク質である S100 ファミリーの表皮における機能を解析している。今年度は新たに、1) S100A11 が annexin A1 と phospholipase A2 との相互作用を介し、アラキドン酸カスケードを阻害することで増殖を抑制する、2) 一方、S100A11 は分泌され、細胞外から RAGE を介して EGF を誘導することにより NHK の増殖を促進する、ことを見出した。このような S100A11 の NHK の増殖制御における両面的作用は、乾癬病態を理解する上で重要な手がかりとなると考える。

共同研究者

氏名 阪口政清

所属 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

度はこの点の解明に重点をおいた。

**A. 研究目的**

我々は、Ca 結合タンパク質 S100 ファミリーの皮膚における機能を明らかにすることによって、乾癬、中でも難病である膿胞性乾癬の病態を理解し、それに基づく治療法を開発することを目的として研究を進めている。昨年度は、S100A8/A9 がヒト正常表皮角化細胞（NHK）の増殖と炎症性サイトカインの誘導に関わっていることを見出し、増殖性炎症性皮膚疾患としての（膿胞性）乾癬の発症機序に関する重要な知見を得た。同じ S100 ファミリーに属する S100A11 も表皮角化細胞の増殖制御には非常に大きな役割を果たしている。我々は既に、NHK の代表的な増殖抑制因子である高 Ca と TGF $\beta$  が、S100A11 を介して信号を伝達することを示し、その詳細な機序を明らかにした。一方、S100A11 は Annexin A1 (ANXA1) と結合すること、ヒトがん組織での発現が上昇している例が多く見られることが古くから知られているが、その機序や意味は不明であった。今年

**B. 研究方法**

1. 細胞は、無血清・低カルシウム培地で培養した NHK 細胞を用いた。
2. S100A11、ANXA1 の様々な遺伝子コンストラクトをプラスミドベクターとアデノウイルスベクターを用いて細胞内に導入した。
3. 遺伝子発現は、RT-PCR、ノーザン解析、ウェスタン解析、免疫染色等で解析した。遺伝子発現の特異的抑制には siRNA を用いた。
4. 細胞増殖はチミジンの取込によって測定した。

**C. 研究結果**

1. S100A11 は試験管内でも細胞内でも ANXA1 と結合した。この複合体は Phospholipase A2 (PLA2) と結合し、その活性を抑制した。PLA2 はアラキドン酸カスケードの起始酵素であり、その活性は NHK 細胞の増殖に必要であった。即ち、S100A11 は ANXA1 との結合を介して、NHK の増殖を抑制する。

2. NHK に EGF が作用すると、EGF 受容体が ANXA1 をリン酸化し、そのリン酸化体は cathepsin D によって N-末が切断された。この切断によって ANXA1 は S100A11 との結合能をなくし、その結果 PLA2 の抑制がはずれて、NHK は増殖状態を維持した。以上、S100A11 は核移行して p21 を誘導する経路の他に、アラキドン酸カスケードの抑制を介して NHK の増殖抑制に関与するという新たな経路の存在が明らかになった。
3. 一方、NHK は S100A11 を分泌することを見出した。分泌されれば周辺の細胞に作用することが予想される。そこで、精製した S100A11 タンパク質を外から NHK に作用させたところ、RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) を介して EGF 産生を誘導することが明らかになった。他方、EGF を NHK に作用させると増殖が促進される他に、S100A11 の産生と分泌が更新した。即ち、S100A11 と EGF は互いに正のフィードバックの関係にあり、協調して NHK の増殖促進に働く。
4. 以上、S100A11 は NHK の細胞内では増殖抑制シグナル伝達を担い、分泌されると増殖促進に働くという、両面的な作用を有することが明らかになった。

#### D. 考察

乾癬表皮は、増殖と細胞のターンオーバーが著明に更新することを特徴とする。その意味で、表皮角化細胞の増殖制御機構を明らかにすることは、分子標的治療法の開発を進める上でも意義が大きい。我々は Ca が細胞増殖一般、中でも NHK の増殖制御に大きな意味を持っていることから、代表的な Ca 結合タンパク質である S100 タンパク質ファミリーのメンバを機能を解

析してきた。

これまで、S100A11 が核に移行し p21 を誘導することで NHK の増殖抑制に関与していることを報告してきた。本年度の研究で、S100A11 が ANXA1 と PLA2 との相互作用を介してアラキドン酸カスケードに影響することが明らかになった。アラキドン酸カスケードの活性化は乾癬病態の発生に関与していることから、本知見のもつ意味は大きいと考える。

一方、S100A11 が細胞外に分泌されるかどうかはこれまで明らかではなかったが、我々の解析により、NHK では細胞から回収されるより、培地から回収されるタンパク質量がむしろ多いことが明らかになった。精製した S100A11 を細胞外から作用させると RAGE を介して EGF を誘導した。即ち、S100A11 は NHK の細胞内では増殖抑制、分泌されると増殖促進という両面的な作用を有する。従って、S100A11 が総体として NHK の増殖動態にどのように作用するかは、細胞内レベルと分泌がどのように制御されているかに依存する。この制御機構の解析が今後の重要な課題である。

#### E. 結論

S100A11 は、核に移行し p21 を誘導して NHK の増殖を抑制する他に、ANXA1 と PLA2 との相互作用を介してアラキドン酸カスケードを阻害することで増殖を抑制する。一方、S100A11 は分泌され、細胞外から RAGE を介して EGF を誘導することにより NHK の増殖を促進する。このような両面的作用は、乾癬病態を理解する上で重要な手がかりとなる。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表（平成19年度）

1. 論文発表  
英語論文

1. Nukui T, Ehama R, Sakaguchi M, Sonegawa H, Katagiri C, Hibino T, Huh NH: S100A8/A9, a key mediator for positive feedback growth stimulation of normal human keratinocytes. **J Cell Biochem** (in press).
2. Sakaguchi M, Sonegawa H, Murata H, Kitazoe M, Futami J, Kataoka K, Yamada H, Huh NH: S100A11, an dual mediator for growth regulation of human keratinocytes. **Mol Biol Cell** 2008 Jan;19(1):78-85.
3. Sakaguchi M, Murata H, Sonegawa H, Sakaguchi Y, Futami JI, Kitazoe M, Yamada H, Huh NH: Truncation of annexin A1 is a regulatory lever for linking EGF signaling with cytosolic phospholipase A2 in normal and malignant squamous epithelial cells. **J Biol Chem** 2007 Dec 7;282(49):35679-86.
4. Miyazaki M, Hardjo M, Masaka T, Tomiyama K, Mahmut N, Medina RJ, Niida A, Sonegawa H, Du G, Yong R, Takaishi M, Sakaguchi M, Huh NH: Isolation of a bone marrow-derived stem cell line with high proliferation potential and its application for preventing acute fatal liver failure. **Stem Cells** 2007 Nov;25(11):2855-63.
5. Edamura K, Nasu Y, Takaishi M, Kobayashi T, Abarzua F, Sakaguchi M, Kashiwakura Y, Ebara S, Saika T, Watanabe M, Huh NH, Kumon H: Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic prostate cancer model. **Cancer Gene Ther** 14:765-772, 2007.
6. Sonegawa H, Nukui T, Li DW, Takaishi M, Sakaguchi M, Huh NH: Involvement of deterioration in S100C/A11-mediated pathway in resistance of human squamous cancer cell lines to TGFbeta-induced growth suppression. **J Mol Med** 85:753-762, 2007.
7. Abarzua F, Sakaguchi M, Tanimoto R, Sonegawa H, Li DW, Edamura K, Kobayashi T, Watanabe M, Kashiwakura Y, Kaku H, Saika T, Nakamura K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH: Heat shock proteins play a crucial role in tumor-specific apoptosis by REIC/Dkk-3. **Int J Mol Med** 20:37-43, 2007.
8. Tomiyama K, Miyazaki M, Nukui M, Takaishi M, Nakao A, Shimizu N, Huh NH: Limited contribution of cells of intact extrahepatic tissue origin to hepatocyte regeneration in transplanted rat liver. **Transplantation** 83:624-630, 2007.
9. Tanimoto R, Abarzua F, Sakaguchi M, Takaishi M, Nasu Y, Kumon H, Huh NH: REIC/Dkk-3 as a potential gene therapeutic agent against human testicular cancer. **Int J Mol Med** 19:363-368, 2007.
10. Tsuru K, Hayakawa S, Shirotsuki Y, Okayama T, Kataoka K, Huh NH, Osaka A: reparation of porous organically-modified silicate hybrid cell culture matrix. **Key Engineering Materials** 330 - 332: 1177-1180, 2007.

[日本語論文]

なし

[学会発表]

1. Huh NH, Nukui T, Ehama R, Sakaguchi M, Sonogawa H, Hibino T: Involvement of inflammation mediator S100A8/A9 in positive feedback growth stimulation of normal human keratinocytes. Keystone symposium, Santa Fe, USA, February, 2007.
  2. Huh NH, Kataoka K, Miyazaki M: Isolation and characterization of somatic stem cells and their potential application for cell-based bioassays. Symposium in the 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Tokyo, Japan, August, 2007.
  3. Sakaguchi M, Sonogawa H, Murata H, Kitazoe M, Futami J, Kataoka K, Yamada Y, Huh NH: S100A11, an ambivalent mediator for growth regulation of human keratinocytes. The American Society for Cell Biology (ASCB) annual meeting (47th), Washington, D.C., USA, December 2007.
  4. Murata H, Sakaguchi M, Sonogawa H, Sakaguchi Y, Futami J, Kitazoe M, Yamada H, Huh NH: Truncation of annexin A1 is a regulatory lever for linking EGF signaling with cytosolic phospholipase A2 in normal and malignant squamous epithelial cells. The American Society for Cell Biology (ASCB) annual meeting (47th), Washington, D.C., USA, December 2007.
- H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得  
「炎症および過剰増殖を伴う皮膚疾患モデル」  
(特許申請中)
  2. 実用新案登録  
該当無し
  3. その他  
該当無し

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 自治医科大学皮膚科 准教授

**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。これまでの我々の検討から、尋常性乾癬では、多数の CD11c 陽性樹状細胞の真皮上層から表皮内への浸潤が認められ、表皮内 CD1a 陽性細胞も多数認められるが、膿疱性乾癬ではいずれも少数しか認められないことがわかっている。CD83 陽性、iNOS 陽性樹状細胞の浸潤も、尋常性乾癬では多数認められるが膿疱性乾癬では少数であった。また、Receptor activator NF kappa B ligand (RANKL)-RANK により刺激された樹状細胞は、制御性樹状細胞としての機能を発現するという報告から、膿疱性乾癬、尋常性乾癬における RANK、RANKL の発現を免疫組織学的に検討したが、表皮細胞での RANKL 発現は、尋常性乾癬、膿疱性乾癬ともに同程度に認められた。

共同研究者

玉置邦彦 東京大学医学部附属病院皮膚科

### A. 研究目的

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。昨年度の報告書で我々は、膿疱性乾癬と尋常性乾癬において免疫組織学的検討を行い、膿疱性乾癬での樹状細胞の浸潤が尋常性乾癬に比べて少ないこと、またそれらの表面マーカーの特徴を報告した。今回、これらの樹状細胞の iNOS 発現について検討し、さらに制御性樹状細胞への分化に関与するといわれている RANKL、RANK の発現についての検討を加えた。

### B. 研究方法

7 例の尋常性乾癬患者および 5 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  $\mu$ m に薄切した。一次抗体として抗 RANK 抗体、抗 RANKL 抗体を使用した。2 次抗体として、蛍光ラベル抗ヤギ抗体を用い、蛍光抗体法にて、蛍光顕微鏡にて観察した。

### C. 研究結果

- 1) 尋常性乾癬病変部、病変辺縁部には多数の CD1a 陽性 Langerin 陽性ランゲルハンス細胞、CD83 陽性 Langerin 陰性 CD11c 陽性真皮樹状細胞が認められたが、膿疱性乾癬膿疱部の表皮では、CD1a 陽性細胞、CD83 陽性細胞は減少していた。
- 2) 膿疱性乾癬膿疱部表皮および膿疱内容において、iNOS の強い発現を認めた。尋常性乾癬においては、樹状細胞に陽性であったが、表皮においてはその発現は弱いものであった。
- 3) 尋常性乾癬病変部には多数の iNOS 陽性 CD83 陽性樹状細胞が認められたが、膿疱性乾癬病変部にはほとんど認められなかった。



- 4) 尋常性乾癬真皮乳頭部には多数の RANKL 陽性 CD1a 陽性樹状細胞が認められたが、膿疱性乾癬真皮乳頭部には認められなかった。表皮細胞の RANKL 発現は尋常性乾癬、膿疱性乾癬ともに巣状に認められた。

#### 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。我々のこれまでの検討から、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 陽性であり、特に真皮表皮境界部に多数存在する CD83 陽性細胞は Langerin 陰性であり、真皮樹状細胞 (dermal dendritic cell DDC) と考えられた。また、尋常性乾癬病変部、辺縁部には多数の CD1a 陽性細胞が存在し、これらは Langerin 陽性であり、ランゲルハンス細胞 (Langerhans cell LC) と考えられた。また尋常性乾癬辺縁部表皮にはすでにケラチン K6、K16 陽性所見などの変化があることから、樹状細胞が尋常性乾癬の初期の表皮の変化に関与している可能性が考えられた。膿疱性乾癬病変部では、尋常性乾癬病変部と比較すると、CD83 陽性 DDC および LC は少数であることを昨年報告したが、今回の結果からこれらの CD83 陽性 DDC は iNOS 陽性の TNF and iNOS producing DC (TipDC) に相当するものと考えられた。尋常性乾癬の表皮の変化に、TipDC をはじめとする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、膿疱性乾癬病変部でこれら TipDC などの樹状細胞が少ないことは、これらの細胞が尋常性乾癬に特徴的な表皮の肥厚と何らかの関連を有していると推測された。また今回、RANKL を発現した CD1a 陽性樹状細胞が尋常性乾癬の真皮乳頭部に多数認められることが明らかとなったが、膿疱性乾癬真皮乳頭部ではほとんど認められなかつ

た (図 1)。尋常性乾癬において、真皮乳頭の著明な延長は特徴的であり、これらの RANKL 陽性 CD1a 陽性樹状細胞が特徴的な真皮乳頭の延長に関与している可能性も示唆された。

#### E. 結論

CD83 陽性 iNOS 陽性真皮樹状細胞は尋常性乾癬の表皮肥厚に関与している可能性がある。RANKL 陽性 CD1a 陽性樹状細胞も尋常性乾癬特徴的な病理組織学的変化に関与している可能性がある。膿疱性乾癬病変部では尋常性乾癬にくらべこれらの樹状細胞は顕著に少なく、尋常性乾癬と膿疱性乾癬の病態の差異に、これらの細胞の存在が関係している可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表 (平成19年度)

##### 1. 論文発表

英語論文

- 1) Ishiura N, Komine M, Kadono T, Kikuchi K, Tamaki K. A case of milia en plaque successfully treated with oral etretinate. **Br J Dermatol.** 2007 Dec;157(6):1287-9.
- 2) Kuwano Y, Fujimoto M, Watanabe R, Ishiura N, Nakashima H, Komine M, Hamazaki TS, Tamaki K, Okochi H. The involvement of Gab1 and PI 3-kinase in beta1 integrin signaling in keratinocytes. **Biochem Biophys Res Commun.** 2007 361(1):224-9.
- 3) Fujita H, Asahina A, Komine M, Tamaki K. ERK inhibitor PD98059 promotes the phenotypic and functional maturation of murine resident Langerhans cells. **J Dermatol.** 2007 34(6):403-6.

- 4) Fujita H, Asahina A, Komine M, Tamaki K. The direct action of  $\alpha$ , 25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$  on purified mouse Langerhans cells. **Cell Immunol.** 2007 245(2):70-9.
- 5) Komine M, Karakawa M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani Y, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, Asahina A, Tamaki K. Early inflammatory changes in the "perilesional skin" of psoriatic plaques: is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? **J Invest Dermatol.** 2007 127(8):1915-22.
- 6) Saeki H, Hosono S, Tsunemi Y, Sasaki K, Kadono T, Ihn H, Komine M, Asahina A, Kikuchi K, Tamaki K. Psoriasis vulgaris associated with superior vena cava syndrome due to lung cancer metastasis. **J Dermatol.** 2007 34(5): 356-9.
- 7) Kikuchi K, Komine M, Takekoshi T, Tamaki K. Serum uric acid levels in patients with vitiligo receiving narrowband ultraviolet B phototherapy. **Clin Exp Dermatol** 32:107-8, 2007
- 8) Masui Y, Sugaya M, Kagami S, Fujita H, Yano S, Nagao M, Komine M, Saeki H, Ihn H, Kikuchi K, Tamaki K. Sezary syndrome treated with narrowband ultraviolet B: time-course measurement of serum levels of CCL17/ CCL27. **Clin Exp Dermatol** 32:57-9, 2007
- 4) 徹、北原光夫、福井次矢。2008今日の治療指針。pp.887-888、2008年1月、医学書院、東京。
- 2) 小宮根真弓：ここまでわかった乾癬の病態。WHAT'S NEW IN 皮膚科学 2008-2009. 宮地良樹編 メディカルレビュー社、2007年12月。東京
- 3) 小宮根真弓：女性と乾癬。P-PAT Letter 第12号。東京地区乾癬患者友の会 P-PAT 編集部編。2008年1月。東京。
- 4) 小宮根真弓：ケラチノサイトの生物学ストレスとケラチノサイト。日本皮膚科学会雑誌 (0021-499X) 117巻13号 Page2420-2421
- 5) 横倉英人、若旅功二、山田朋子、小宮根真弓、村田哲、大槻マミ太郎：急速に増大する下眼瞼皮下腫瘤を形成した症例。皮膚病診療；29巻12号 Page 1407-1410 (2007.12)
- 6) 福地修、太田有史、石地尚興、本田まりこ、上出良一、中川秀己、小宮根真弓、長谷川友紀：乾癬の臨床評価における Self-Administered PASI の有用性と QOL 指標との関連性。日本皮膚科学会雑誌；117巻12号 Page1969-1976 (2007.11)
- 7) 小宮根真弓：以前から使われている薬剤の新しい使い方・問題点 マクロライド系抗生物質。皮膚科の臨床；49巻10号 Page1227-1230 (2007.09)
- 8) 小宮根真弓：ジベルばら色ひこう疹看護のための最新医学講座第二版第19巻皮膚科疾患 中川秀己編 中山書店。東京 2007年9月 pp.125-127
- 9) 小宮根真弓：毛孔性紅色ひこう疹看護のための最新医学講座第二版第19巻皮膚科疾患 中川秀己編 中山書店。東京 2007年9月 pp.123-125
- 10) 小宮根真弓：全身にみられる皮疹 内臓悪性腫瘍に伴う皮膚疾患 診断と治療95 (9):1530-1536、2007.
- 11) 小宮根真弓：臨床研究から痒みに迫る

日本語論文

- 1) 小宮根真弓：毛孔性苔癬。総編集山口

乾癬はなぜ痒い Visual Dermatology 6 (7) : Page710-712, 2007.

- 12) 小宮根真弓、常深祐一郎、佐々木苗胤、玉置邦彦、花川靖、橋本公二、大河内仁志：表皮細胞における変異 ケラチンK1の作用 角化症研究会記録集21:18-20, 2007.
- 13) 常深祐一郎、嶋津苗胤、服部尚子、白井明、佐伯秀久、小宮根真弓、玉置邦彦：イトラコナゾール400mgパルス療法開始後肝胆道系酵素値上昇頻度の検討 パルス療法開始前肝胆道系酵素値異常の有無による比較、皮膚科の臨床49(1):45-47, 2007.

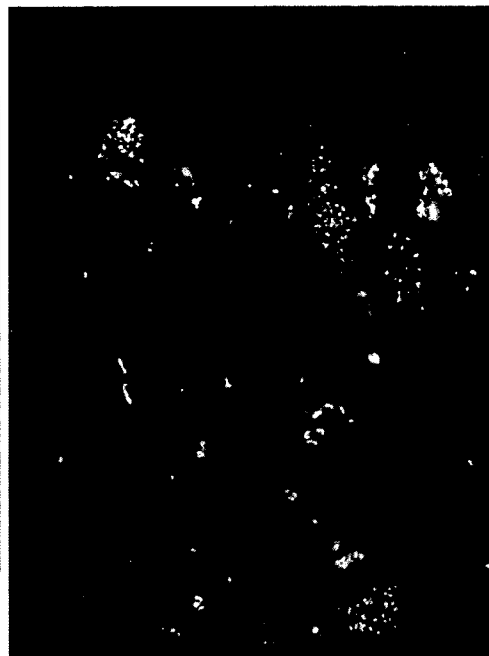
#### 学会発表

1. 小宮根真弓、大槻マミ太郎（自治医大）、唐川 大、多田弥生、佐伯秀久、玉置邦彦：膿疱性乾癬におけるiNOS発現。2007年9月、第22回日本乾癬学会、伊勢志摩、三重。
  2. Mayumi Komine, Masaru Karakawa, Tomonori Takekoshi, Naoki Sakurai, Yosaku Minatani, Hiroshi Mitsui, Yayoi Tada, Hidehisa Saeki, Akihiko Asahina, and Kunihiro Tamaki: Early inflammatory changes in the “perilesional skin” of psoriatic plaques: Is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? 第10回国際ランゲルハンス細胞学会、2007年9月、ベルン、スイス。
  3. 小宮根真弓、玉置邦彦：マクロライドの角化細胞に対する作用。2007年6月、皮膚マクロライド研究会、東京。
  4. 小宮根真弓、玉置邦彦：掌せき膿疱症に対するロキシシロマイシンの効果。2007年6月、皮膚マクロライド研究会、東京。
  5. Mayumi Komine, Masaru Karakawa, Tomonori Takekoshi, Naoki Sakurai, Yosaku Minatani, Hiroshi Mitsui, Yayoi Tada, Hidehisa Saeki, Akihiko Asahina, and Kunihiro Tamaki: Early inflammatory changes in the “perilesional skin” of psoriatic plaques: Is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? 第68回米国研究皮膚科学会、2007年5月、ロサンゼルス、アメリカ合衆国。
  6. Mayumi Komine, Yasushi Hanakawa, Hitoshi Okochi, Koji Sayama, Koji Hashimoto, Miroslav Blumenberg, Kunihiro Tamaki: The effects of mechanical stretch on normal human epidermal keratinocytes. 第32回日本研究皮膚科学会、2007年4月、横浜。
  7. 小宮根真弓：ストレスとケラチノサイト 第106回日本皮膚科学会総会教育講演、2007年4月、横浜。
  8. 小宮根真弓：抗菌剤のさまざまな作用 第106回日本皮膚科学会総会、2007年4月、横浜。
  9. 小宮根真弓：乾癬治療における生物学的製剤の役割、第106回日本皮膚科学会総会、2007年4月、横浜。
- #### 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

## Expression of Receptor activator of NF kappa B ligand (RANKL)



**Pustular psoriasis**



**Psoriasis vulgaris**

図1 尋常性乾癬、膿疱性乾癬における RANKL 発現：尋常性乾癬では、RANKL 発現樹状細胞が多数観察されたが、膿疱性乾癬ではほとんど認められなかった。表皮における RANKL 発現は同程度に認められた。

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

膿疱性乾癬の臨床疫学像—臨床調査個人票データを用いて—

分担研究者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授

**研究要旨** 臨床調査個人票データを用いて膿疱性乾癬受給者の臨床疫学特性を示すことを目的としてH19年10月、厚労省にH13～18年度全国分臨床調査個人票データの利用申請を行った。各年の入力状況を確認したところH16年度975例の入力率68.4%が最も高かったため、これを分析対象とした。対象975例（新規90例、更新885例）は男499例（51.2%）、女476例（48.8%）で、過去の疫学調査と比べてやや男が多かった。年齢分布は男の50歳代、女の40—69歳代にピークがあり、発症年齢は男の30—59歳、女の10—20歳代と50—60歳代にピークがあった。診断名は汎発性膿疱性乾癬918例（94.2%）、疱疹状膿痂疹17例（1.7%）、稽留性肢端皮膚炎の汎発化16例（1.6%）、その他17例（1.7%）であった。更新者の1年間の経過は新規の申請時と比べて悪化の割合（新規42.2%、更新9%）が少なかった。

共同研究者

池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科学教授  
北島康雄 岐阜大学大学院医学研究科教授  
岩月啓氏 岡山大学大学院医歯学総合研究  
科皮膚科教授  
稲葉 裕 順天堂大学医学部衛生学教授  
永井正規 埼玉医科大学公衆衛生学教授

学特性を把握することとした。

（倫理面への配慮）

電子化データは全て匿名で、個人を特定することはできない。また使用者は研究班の分担研究者、研究協力者に限定されている。

**A. 研究目的**

現在厚労省の主導で進められている臨床調査個人票データベースを利用申請して、膿疱性乾癬受給者の臨床疫学特性（年齢分布、病型、症状等）を分析することを目的とする。

**B. 研究方法**

H19年10月に厚生労働省に稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）のH13～18年度全国分臨床調査個人票データの利用申請を行い、電子化データを入手した。

膿疱性乾癬のH13～18年度までの各年の臨床調査個人票の入力状況を把握し、最も入力率の高い年度のデータを用いて臨床疫

**C. 研究結果と D. 考察**

表1に膿疱性乾癬の臨床調査個人票H13～18年度分の電子化データ数と受給者数、入力数と入力率（%）を示す。H16年度データは新規90例、更新885例で計975例（入力率68.4%）と最も高かったためH16年度データを分析対象とした。

対象975例は男499例（51.2%）、女476例（48.8%）と、過去の疫学調査と比べてやや男が多かった。図1に性・年齢分布を示す。年齢分布は男の50歳代、女の40—69歳代にピークがあり、発症年齢は男の30—59歳、女の10—20歳代と50—60歳代にピークがあった（図2）。診断名は汎発性膿疱性乾癬918例（94.2%）、疱疹状膿痂疹17例（1.7%）、稽留性肢端皮膚炎の汎発化16

例(1.6%)、その他17例(1.7%)であった。

膿疱性乾癬の病因子は現在のところ不明であるが、サイトカインを産生する免疫応答に遺伝的背景が存在することが示唆されている。新規受給者90例中、家族歴を有するのは7例(7.8%)であった。

表2に新規・更新別の生活状況を示す。新規・更新共就労している人が4割と最も多かった。入院の割合は新規受給者に多く7例(7.8%)、家事労働の割合は新規申請者より更新者に多く248例(28.0%)であった。

図3に新規、図4に更新の日常生活状況を示す。新規・更新共約5割が日常生活は正常、約3割弱がやや不自由であるものの独力で生活可であった。部分介助、全面介助の割合は新規申請者に多く、各々7.8%、4.4%であった。

図5に新規受給者の申請時の経過、図6に更新受給者の最近1年間の経過を示す。新規受給者の経過は軽快33例(36.7%)、不変14例(15.6%)、徐々に悪化17例(18.9%)、急速に悪化21例(23.3%)で、悪化の割合は42.2%と高かった。更新受給者の経過は軽快の割合が343例(38.8%)で新規受給者とほぼ同割合であったが、不変427例(48.2%)の割合は新規受給者の約3倍と高く、徐々に悪化49例(5.5%)と急速に悪化31例(3.5%)を併せた悪化の割合(9%)は新規受給者と比べるとかなり低かった。

膿疱性乾癬は再発を繰り返すことが特徴であるが、新規では再発ありが33例(36.9%)、再発の回数は1~17回、更新では468例(52.9%)に再発が認められ、再発回数は1~30回であった。合併症は新規で36例(40.0%)、更新受給者は399例(45.1%)に認められた。

表3に新規・更新別の有症状割合を示す。新規受給者の症状は「申請時」と「発症時または再悪化時」、更新者は「1年間で最も悪化した時」の症状である。ほぼ全身に

及ぶ紅斑は新規の最悪化時には半数以上に認められるが更新者では約3割弱で、一部の皮膚に紅斑の割合が42%と多かった。ほぼ全身に膿疱形成の割合は新規の最悪化時20%、体表面積の50%前後が27.8%に認められるが、更新者は各々6.1%、12.7%と新規最悪化時よりかなり少なくない。膿海は新規の最悪化時には3割強の36.7%に認められるが、更新者ではその半分の割合で15.8%、粘膜疹は新規最悪化時15.6%、更新者7.0%と低い。39℃以上の発熱は新規最悪化時17.8%、38℃以上は4割に認められるが、更新者では各々6.7%、18.9%と割合は半分以下であった。

表4に新規の本症発症誘因と更新者の再発誘因を示す。新規の発症、更新の再発誘因で最も多いのが上気道感染症であった。新規では副腎皮質ステロイドが発症誘因となっていたのが7.8%あったが、更新者の再発誘因は0.9%と少なかった。

皮膚組織検査については、新規で実施していたのは71例(78.9%)、その中で海綿様膿疱(kogoj)有り60例(84.5%)、表皮肥厚61例(85.9%)、不全角化61例(85.9%)であった。治療経過は更新のみで、経過観察19例(2.1%)、外用観察147例(16.6%)、内服療法663例(74.9%)、不明56例(6.3%)であった。

表5に新規受給者の治療の分布と治療効果を示す。最も多く選択されていたのは副腎皮質ステロイド外用85例(94.4%)でその内治療効果ありは62例(72.9%)、次に多かったのは活性ビタミンD外用で54例(60.0%)、その内治療効果ありは34例(63.0%)、続いてシクロスポリン内服48例(53.3%)、治療効果ありはその内37例(77.1%)、エトチナレート内服38例(42.2%)、治療効果あり31例(81.6%)、光線療法14例(15.6%)、その内効果あり8例(57.1%)、メトトレキサートの使用は4例(4.4%)と少なく、その内効果ありは2例(50%)であった。

表6は更新受給者の初期と最近1年間の治療とその治療効果を示す。初期の治療と比べて最近1年間の治療は活性ビタミンD3外用治療以外は選択される割合が低くなっていた。

今後も詳細な分析を継続し、過去に行われた全国調査の結果との比較も行う予定である。

## E. 結論

膿疱性乾癬受給者のH13～18年度全国分臨床調査個人票データを入力し、入力率が最も高かったH16年度975例（入力率68.4%）について臨床疫学特性を示した。対象975例（新規90例、更新885例）は男499例（51.2%）、女476例（48.8%）で、過去の疫学調査と比べてやや男が多かった。年齢分布は男の50歳代、女の40—69歳代にピークがあり、発症年齢は男の30—59歳、女の10—20歳代と50—60歳代にピークがあった。診断名は汎発性膿疱性乾癬918例（94.2%）、疱疹状膿疱疹17例（1.7%）、稽留性肢端皮膚炎の汎発化16例（1.6%）、その他17例（1.7%）であった。更新者の1年間の経過は新規の申請時と比べて悪化の割合（新規42.2%、更新9%）が少なかった。

## 文献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向。厚生  
の指標, 2003;50(9):148.
- 2) 厚生統計協会：国民衛生の動向。厚生  
の指標, 2004;51(9):153.
- 3) 厚生統計協会：国民衛生の動向。厚生  
の指標, 2005;52(9):150.
- 4) 厚生統計協会：国民衛生の動向。厚生  
の指標, 2006;53(9):149.
- 5) 厚生統計協会：国民衛生の動向。厚生  
の指標, 2007;54(9):154.

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表（平成17年度）

1. 論文発表  
英語論文 なし  
日本語論文 なし
2. 学会発表  
黒沢美智子、稲葉裕。天疱瘡（稀少難  
治性皮膚疾患）の臨床調査個人票電子  
化データの分析。第17回日本疫学会学  
術総会講演集, p.195, 2007

## H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を 含む）

全てなし

表1 膿疱性乾癬のH13—17年度全国分臨床調査個人票入力率と各年の受給者数

年度	電子化データ数(入力率)			受給者数
	新規	更新	計	
H13	17	14	31(0.24%)	1315 <sup>1)</sup>
H14	48	109	157(11.7%)	1338 <sup>2)</sup>
H15	62	722	784(56.8%)	1380 <sup>3)</sup>
H16	90	885	975(68.4%)	1426 <sup>4)</sup>
H17	89	734	823(56.1%)	1468 <sup>5)</sup>
H18	66	445	511(34.3%)	1487

表2 H16年度膿疱性乾癬の新規・更新別生活状況

生活状況	新規(90例)	更新(885例)
就労	36(40.0%)	353(39.9%)
就学	1(1.1%)	36(4.1%)
家事労働	20(22.2%)	248(28.0%)
在宅療養	12(13.3%)	133(15.0%)
入院	7(7.8%)	10(1.1%)
入所	1(1.1%)	3(0.3%)
その他	2(2.2%)	16(1.8%)

表3 H16年度膿疱性乾癬の新規(現在、発症時または最も悪化時)・更新(最近1年間で最も悪化時)別、有症状割合

症状	新規:申請時 (90例)		新規:発症時または 最悪化時(90例)		更新:1年間で最 悪化時(885例)	
	人数	割合	人数	割合	人数	割合
紅斑 ほぼ全身	39	43.3%	48	53.3%	250	28.2%
紅斑 体表面積50%	22	24.4%	18	20.0%	229	25.9%
紅斑 一部の皮膚	25	27.8%	10	11.1%	375	42.4%
紅斑 なし	1	1.1%	0	0.0%	30	3.4%
膿疱形成 ほぼ全身	12	13.3%	18	20.0%	54	6.1%
膿疱形成 体表面積50%	11	12.2%	25	27.8%	112	12.7%
膿疱形成 一部の皮膚	48	53.3%	32	36.6%	457	51.6%
膿疱形成 なし	17	18.9%	0	0.0%	254	28.7%
膿海	23	25.6%	33	36.7%	140	15.8%
粘膜疹	12	13.3%	14	15.6%	62	7.0%
発熱 39℃以上	7	7.8%	16	17.8%	59	6.7%
発熱 38℃以上 39℃未満	6	6.7%	20	22.2%	99	11.2%
発熱 38℃未満	25	27.8%	19	21.1%	201	22.7%
発熱なし	49	54.4%	15	16.7%	516	58.3%



表4 H16年度膿疱性乾癬の発症誘因（新規）と再発誘因（更新）

誘因	新規(90例)		更新(885例)	
	例数	割合	例数	割合
上気道感染症	14	15.6%	169	19.1%
妊娠	4	4.4%	15	1.7%
薬剤 抗生剤	0	0.0%	9	1.0%
薬剤 副腎皮質ステロイド	7	7.8%	8	0.9%
薬剤 その他	5	5.6%	23	2.6%
その他	9	10.0%	135	15.3%
誘因なし	52	57.8%	243	27.5%

注)複数回答あり

表5 H16年度膿疱性乾癬（新規90例）治療法とその治療効果

治療法	治療有り	治療効果		
		あり(%)	なし(%)	不明(%)
エトレチナート	38(42.2%)	31(81.6)	2(5.3)	5(13.1)
シクロスポリン	48(53.3%)	37(77.1)	2(4.2)	9(18.8)
メトトレキサート	4(4.4%)	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)
副腎皮質ステロイド	30(33.3%)	22(73.3)	3(10.0)	5(16.6)
内服治療 その他	14(15.6%)	10(71.4)	2(14.3)	2(14.3)
副腎皮質ステロイド外用	85(94.4%)	62(72.9)	6(7.1)	17(20.0)
活性ビタミンD3 外用	54(60.0%)	34(63.0)	8(14.8)	12(22.3)
光線療法	14(15.6%)	8(57.1)	0(0.0)	6(42.9)
外用薬 その他	1(1.1%)	0(0.0)	0(0.0)	1(100)

表6 H16年度膿疱性乾癬（更新 885 例）治療法と治療効果

治療法 (初期)	治療有り	治療効果		
		あり	なし	不明
エトレチナート	458(51.8%)	388(84.7)	33(7.2)	37(8.1)
シクロスポリン	360(40.7%)	315(87.5)	21(5.8)	24(6.7)
メトトレキサート	71(8.0%)	52(73.2)	9(12.7)	10(14.1)
副腎皮質ステロイド	248(28.0%)	193(77.8)	15(6.0)	40(16.1)
内服治療 その他	166(18.8%)	102(61.4)	9(5.4)	55(33.2)
副腎皮質ステロイド外用	749(84.6%)	635(84.8)	13(1.7)	101(13.5)
活性ビタミンD3外用	499(56.4%)	395(79.2)	21(4.2)	83(16.6)
光線療法	206(23.3%)	128(62.1)	32(15.5)	46(22.3)
外用薬 その他	32(3.6%)	18(56.3)	1(3.1)	13(40.6)
(最近1年以内)				
エトレチナート	333(37.6%)	305(91.6)	3(0.9)	25(7.5)
シクロスポリン	333(37.6%)	303(91.0)	3(0.9)	27(8.1)
メトトレキサート	40(4.5%)	32(80.0)	3(7.5)	5(12.5)
副腎皮質ステロイド	168(19.0%)	142(84.5)	2(1.2)	24(14.3)
内服治療 その他	185(20.9%)	121(65.4)	3(1.6)	61(32.9)
副腎皮質ステロイド外用	735(83.1%)	650(88.4)	4(0.5)	81(11.1)
活性ビタミンD3外用	619(69.9%)	512(82.7)	13(2.1)	94(15.2)
光線療法	77(8.7%)	60(77.9)	5(6.5)	12(15.6)
外用薬 その他	42(4.7%)	26(61.9)	0(0.0)	16(38.1)

図1 H16年度膿疱性乾癬受給者の性・年齢分布

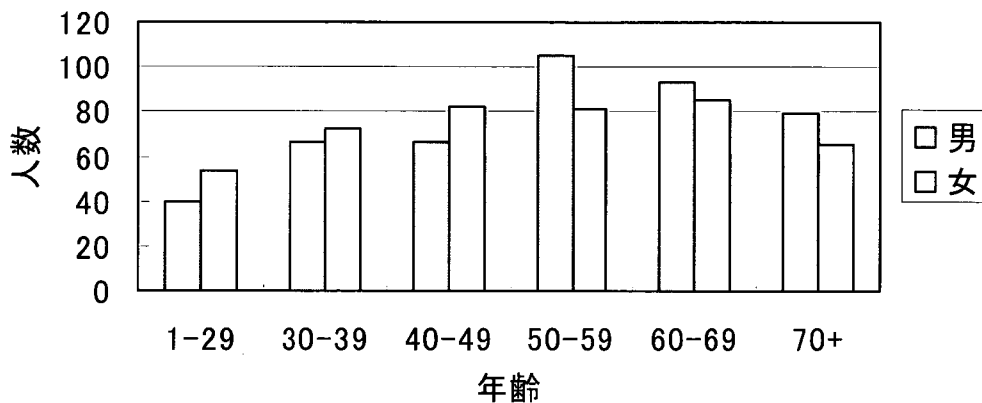


図2 H16年度膿疱性乾癬受給者の性別発症年齢分布

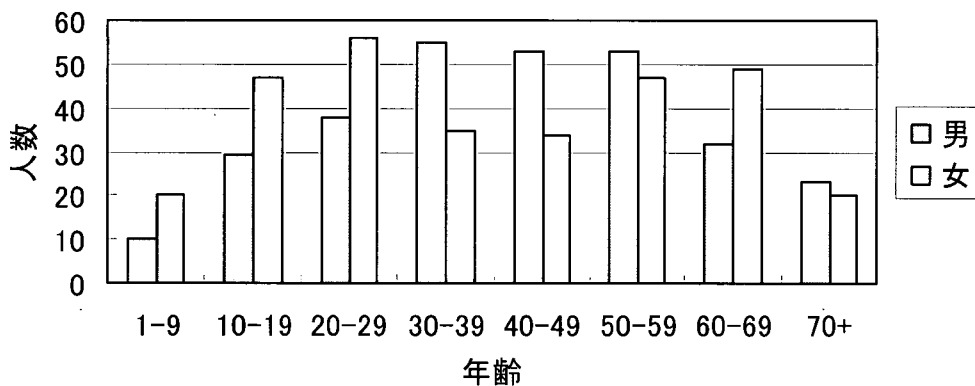


図3 膿疱性乾癬受給者(新規)の日常生活

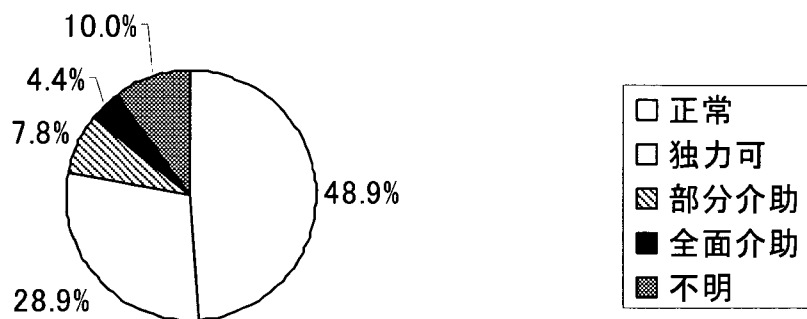


図4 膿疱性乾癬受給者(更新)の日常生活

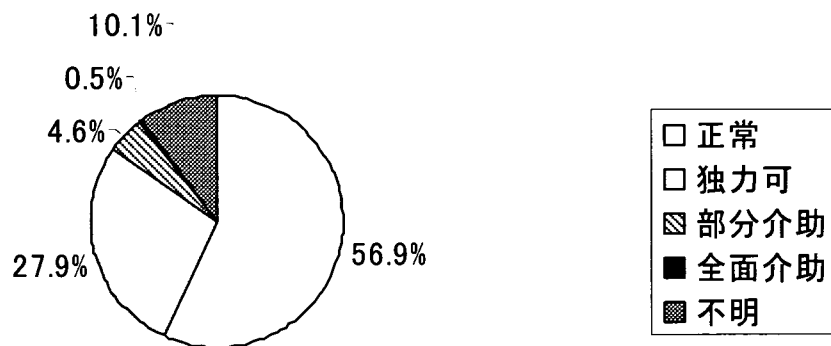


図5 H16年度膿疱性乾癬受給者(新規90例)の申請時の経過

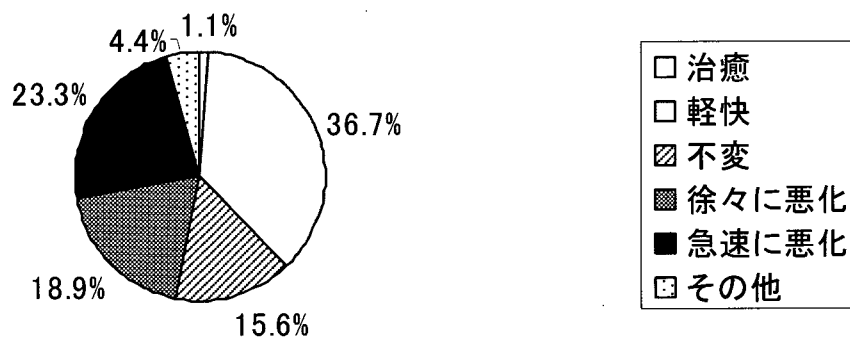


図6 H16年度膿疱性乾癬受給者(更新885例)の最近1年間の経過

