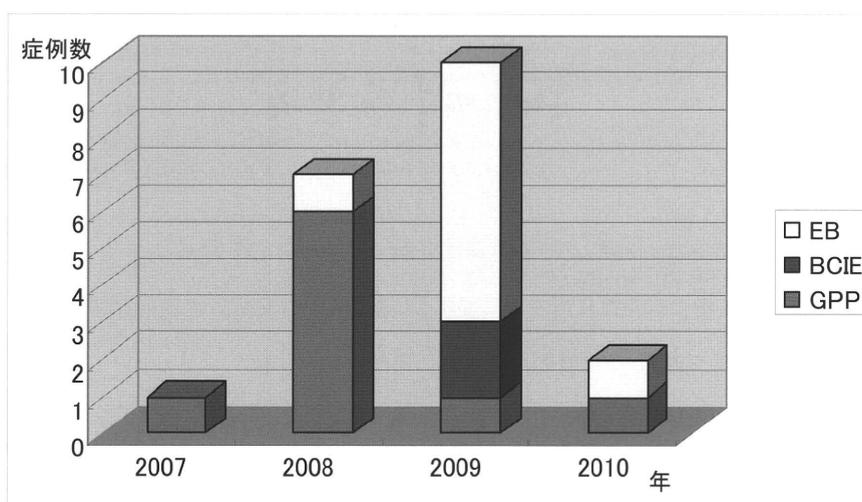


稀少難治性皮膚疾患の症例登録システム構築

研究分担者：大野貴司



稀少難治性皮膚疾患登録状況(平成22年6月現在)

研究課題

稀少難治性皮膚疾患の症例登録システム構築

目的

ウェブサイトを用いた症例レジストリと追跡調査を行い疾患の治療、アウトカム、QOLを解析する。

方法

研究班参加施設からウェブサイトを用いて症例登録。

結果・考察

2008年度から3年間で膿疱性乾癬、天疱瘡、表皮水疱症、魚鱗癬様紅皮症の登録画面を作成し、症例登録を開始した。

課題

症例の収集追加と解析項目についての再検討。

(研究分担者：大野貴司)

認定基準、臨床調査個人票、診療ガイドラインの作成と改訂

研究代表者：岩月啓氏

研究分担者：天谷雅行、照井 正、清水 宏、池田志孝、黒沢美智子、小宮根真弓、青山裕美

1. 診断基準(認定基準)

最新版の認定基準は難病情報センターのホームページに掲載中。

- 1) 天疱瘡: http://www.nanbyou.or.jp/pdf/074_s.pdf
- 2) 膿疱性乾癬(汎発型): http://www.nanbyou.or.jp/pdf/088_s.pdf
- 3) 表皮水疱症: http://www.nanbyou.or.jp/pdf/100_s.pdf

2. 臨床調査個人票

- ・上記の認定基準に準拠して、各臨床調査個人票の改訂を行った。
- ・天疱瘡には病変の範囲を示すPDAIを導入した。
- ・改訂案は、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成22年度研究報告書に掲載した。
- ・各方面の意見聴取と、厚労省の承認後に運用を開始する。

3. 診療ガイドライン

- ・天疱瘡、類天疱瘡、膿疱性乾癬(汎発型)、先天性表皮水疱症と水疱型魚鱗癬様紅皮症の診療ガイドライン2008をもとに、日本皮膚科学会との共同事業として天疱瘡、膿疱性乾癬(汎発型)、水疱型魚鱗癬様紅皮症の改訂版を順次、日皮会誌に発表した(稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成22年度研究報告書に掲載)。
- ・天疱瘡と膿疱性乾癬(汎発型)の診療ガイドラインは、英訳を行い、投稿予定。

研究課題

認定基準、臨床調査個人票、診療ガイドラインの作成と改訂

研究目的

天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症の診断基準(認定基準)に基づいて、臨床調査個人票の改訂案を作成する。診療ガイドラインの見直しと改訂を実施する。研究対象疾患である魚鱗癬様紅皮症の診断基準と診療ガイドラインを作成する。

方法

臨床調査個人票に新規検査法、重症度基準や治療法を組み入れ、国際的に通用するものとし、より充実した疫学データベースとして活用されるものに改訂する。同時に診療ガイドラインとの整合性を図る。魚鱗癬様紅皮症の診断基準作成と、それに基づく全国調査結果により患者数や背景を探索する。

結果と考察

天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症について、最新の認定基準に基づいた臨床調査個人票案を作成した。魚鱗癬様紅皮症の患者数と背景を把握した。結果の詳細は、本研究班の平成22年度研究成果報告書に記載し、近々、難病情報センターおよび本研究班ホームページに掲載予定である。

(研究代表者:岩月啓氏、研究分担者:天谷雅行、照井 正、清水 宏、池田志孝、黒沢美智子、小宮根真弓、青山裕美)

(資料)

天 庖 瘡

天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点

研究分担者：橋本 隆

抗表皮細胞膜抗体を示す自己免疫性水疱症の分類と抗原

病名	イムノグロブリン	抗原
尋常性天疱瘡		
粘膜優位型	IgG	Dsg3
粘膜皮膚型	IgG	Dsg3+Dsg1
増殖性天疱瘡	IgG	Dsg3、Dsg1、(Dsc)
落葉状天疱瘡	IgG	Dsg1
紅斑性天疱瘡	IgG	Dsg1
疱疹状天疱瘡	IgG	Dsg1、(Dsg3)、(Dsc)
薬剤誘発性天疱瘡	IgG	Dsg1主体
腫瘍随伴性天疱瘡	IgG	プレクチン、エピブラキン デスマブラキンI/II、BP230 210kDエンボブラキン 190kDペリブラキン 170kD alpha-2-Macroglobuline-Like-1 Dsg3、Dsg1、(Dsc)
抗デスマコリン天疱瘡	IgG/IgA	Dsc1-3
IgA天疱瘡		
SPD型	IgA	デスマコリン1(Dsc1)
IEN型	IgA	不明

研究課題

天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点

目的

天疱瘡群の疾患をすべて診断するシステムの構築と診断拠点の構築

方法

すべての天疱瘡群疾患のすべての自己抗原を同定し、そのcDNAを単離する。そのcDNAを用いて作成したリコンビナント蛋白を用いて、それぞれの抗原を検出する免疫プロット法およびELISA法を開発する。

結果・考察

- (1) 抗デスマコリン自己抗体が増殖性・疱疹状・腫瘍随伴性天疱瘡の患者に高頻度に検出した。
- (2) 腫瘍随伴性天疱瘡の170kD自己抗原がalpha-2-Macroglobuline-Like-1であることを示唆した。
- (3) 多くの腫瘍随伴性天疱瘡血清がalpha-2-Macroglobuline-Like-1に反応することを証明して、自己抗原の可能性をさらに示唆した。
- (4) 抗デスマコリン3抗体が病原性を有していることを細胞培養実験で確認した。

課題

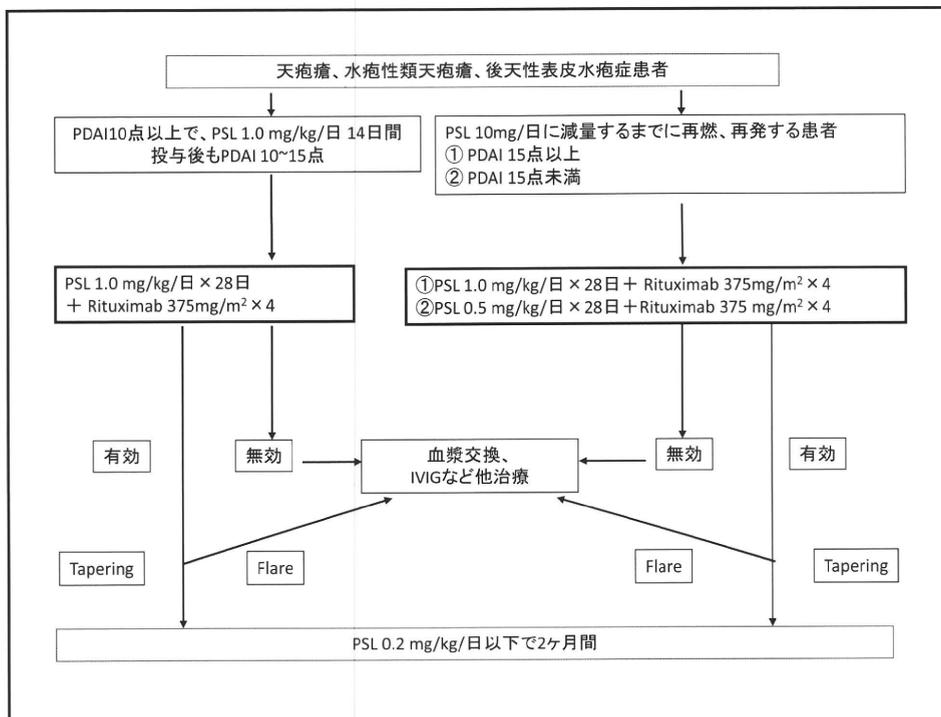
今後、すべての自己抗原のELISA法を確立し、それらを用いたすべての天疱瘡群疾患の診断システムを構築する。それにより、全国の診断不明な天疱瘡群疾患の診断を行う診断拠点を構築する。

(研究分担者：橋本 隆)

ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究

研究分担者：天谷雅行

研究協力者：谷川瑛子



研究課題

ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究

目的

ステロイド療法に抵抗性の重症天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者におけるリツキシマブ（リツキサン注[®]10mg/mL）の有効性・安全性を評価する。

方法

尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者で、PDAI (Pemphigus Disease Area Index) 10点以上であり、PSL 1.0 mg/kg/dayを2週間以上投与してもPDAI10~15点である患者、またはPSL使用中の患者でPSL10mg/dayに減量するまでの間に、再燃、再発する患者を対象とし、リツキシマブ375 mg/m²を、週1回、合計4回の点滴を入院下で行う。

結果・考察・課題

現在研究開始段階であり、結果は後日報告する。

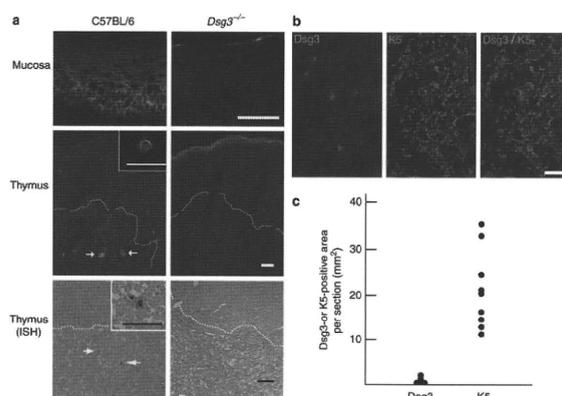
(研究分担者：天谷雅行)

(研究協力者：谷川瑛子)

Aireによる胸腺Dsg3発現とその免疫寛容における役割の検討

研究分担者：天谷雅行

C57BL/6マウスおよびDsg3^{-/-}マウス胸腺の免疫組織化学染色と
in situ hybridization法によるDsg3の検出



研究課題

Aireによる胸腺Dsg3発現とその免疫寛容における役割の検討

目的

胸腺におけるDsg3発現とAireの関連を明らかにし、その免疫寛容機序に果たす役割を検討、ひいては天疱瘡発症機序の解明を目指すものである。

方法

4週齢のC57BL/6、Dsg3^{-/-}マウス胸腺組織切片を、抗Dsg3モノクローナル抗体を用い免疫組織化学染色を行った。Aire^{-/-}、Aire^{+/+}およびDsg3^{-/-}マウスからT細胞分画を単離、様々なT細胞+Dsg3^{-/-}マウスB細胞をRag2^{-/-}マウスに移入、レシピエントマウスの観察、血清中抗Dsg3抗体測定を行った。

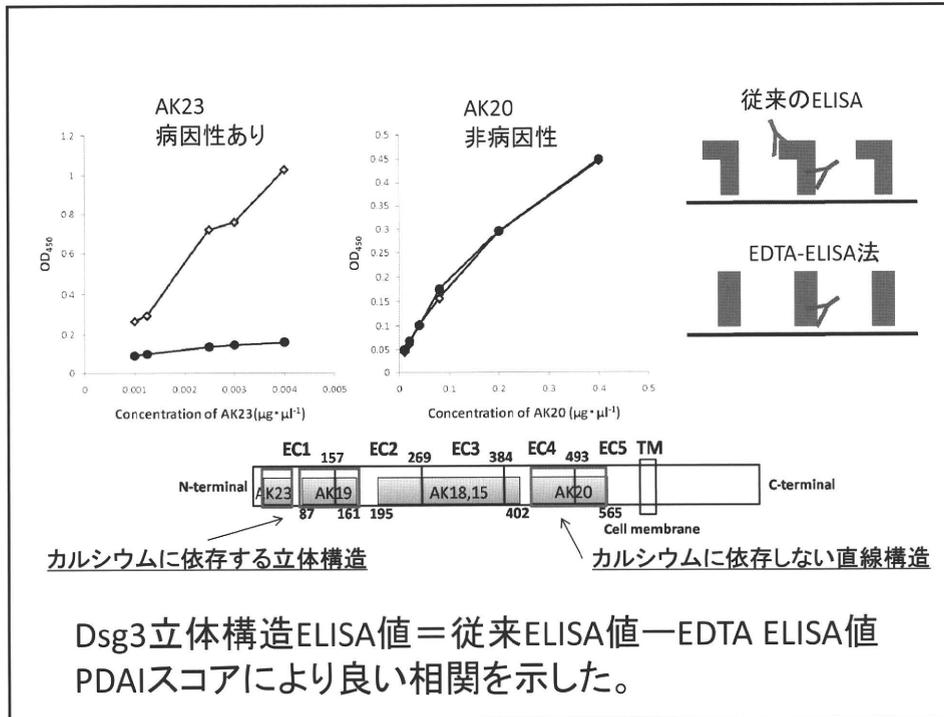
結果・考察

Dsg3はAire依存性に少数の胸腺髄質上皮細胞に発現し、Dsg3に対するT細胞レベルでの免疫寛容の一部に寄与している可能性がある。

(研究分担者：天谷雅行)

天疱瘡の病態シグナル伝達機構の解析

研究分担者：青山裕美



研究課題

天疱瘡の病態シグナル伝達機構の解析

目的

病勢をより反映する天疱瘡抗体価測定法の開発

方法

従来使用されているデスマグレイン3ELISAプレート上のリコンビナントデスマグレイン3を0.5 mM EDTA 30分処理し立体構造を変換する。

EDTA処理Dsg3ELISA法の抗体結合能を結合ドメインの明らかになっているモノクロナル抗体を用いて、検討評価する。

結合する抗体価を測定する(①)。

従来ELISA値 - EDTA ELISA値(①) = Dsg3立体構造ELISA値

結果

EDTA処理ELISA法はEC1-2に結合する抗体を結合させない。

病因性抗体はEDTA処理Dsg3ELISAに結合しないが、非病因性抗体は結合した。

EDTA処理ELISA法は尋常性天疱瘡患者の非立体構造を認識する非病因性抗体を検出し、本法を用いて算出される補正ELISA値は病因性を反映し、従来のELISA法と比べて、より病勢を反映することがわかった。

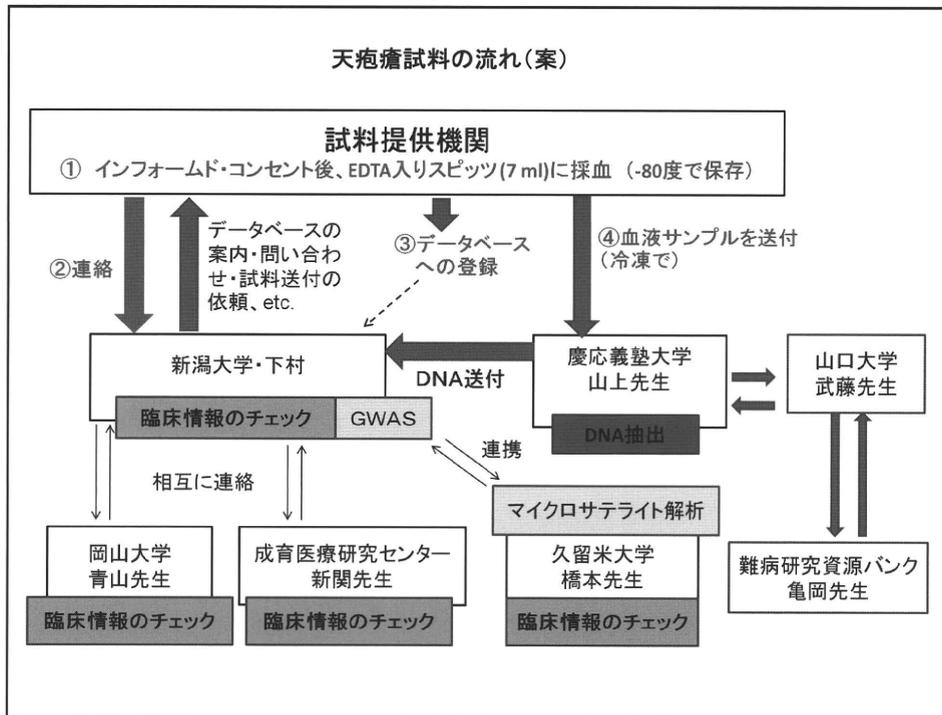
課題

今後、本法が従来のELISA法に変わるモニタリングの指標として臨床応用するため、多施設で例数を増やして臨床症状とELISA値の相関を検討していく必要がある。

(研究分担者：青山裕美)

天疱瘡における遺伝的素因の解明

研究協力者：下村 裕



研究課題

天疱瘡における遺伝的素因の解明

目的

天疱瘡の発症に関与する遺伝的背景をゲノムワイドなアプローチで明らかにすることを目的とする。

方法

天疱瘡患者および健常人コントロールのゲノムDNAを用いてゲノムワイドSNPアレイを行う。マイクロサテライトマーカーを用いた解析を行う久留米大学とも連携しながら疾患感受性遺伝子の同定を目指す。

課題

解析で良好な結果を得るために、より多くの患者試料が必須であり、今後、今まで以上に円滑に試料を収集するシステムを構築する必要がある。

(研究協力者：下村 裕)

天疱瘡家族発症例の遺伝免疫学的背景

研究代表者：岩月啓氏、研究分担者：青山裕美

表 1

Patient No. (relation)	Age at Onset	Diagnosis	Antibody to		HLA-DRB1 allele	HLA-DQB1 allele
			Dsg 1	Dsg 3		
1 (daughter of pt.2)	48 y	PF	91.6	1.0	*1405 *1302	N.D.
2 (mother of pt.1)	56 y	PV	30.4	205.8	*1405 *0405	N.D.
3 (elder sister of pt.4)	59 y	PF→PV	52.5	28.2	*1405 *0104	*0503 *0301
4 (younger sister of pt.3)	62 y	PV→PF	157.9	6.9	*1405 *1406	*0503 *0301

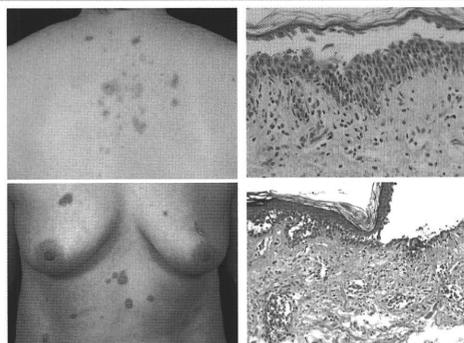


図 1. 天疱瘡家族発症例：
症例 1 (上：落葉状天疱瘡)
と症例 2 (下：寻常性天疱瘡)
の臨床および組織所見。

研究課題

天疱瘡家族発症例の遺伝免疫学的背景

研究目的

天疱瘡発症にかかわる遺伝免疫学的背景を天疱瘡家族発症例にて解析し、自己抗体プロフィールおよび病型を調査する。

方法

研究班にて経験した4例の天疱瘡家族発症例(2家系)(表1)のHLA解析、病型診断、自己抗体血清学的解析を実施した。

結果と考察

第1家系は、落葉状天疱瘡(娘)と寻常性天疱瘡(母)で、HLA型はA31(19), B54(22), CW1, DRB1*1405を共有していた(表1)(図1)。第2家系は、落葉状と寻常性天疱瘡の姉妹例であり、DRB1*1405-DQA1*0104-DQB1*0503 のハプロタイプであった。この姉妹はともに臨床病型の移行がみられた。

これらの結果は、わが国の天疱瘡に関連したHLA解析結果を裏付けるものである。HLA-DRB1*1405 (DQB1*0503) は、寻常性および落葉状天疱瘡の発症にかかわる遺伝的背景として重要である。天疱瘡の病型や獲得する自己抗体エピートープは、遺伝免疫学的要因だけでは決定されないであろう。

(Yamamoto T et al. J Dermatol, in press)
(研究代表者：岩月啓氏、研究分担者：青山裕美)

(資料)

膿疱性乾癬

膿疱性乾癬（汎発型）の機序解析－乾癬病変部でのバリア機能、アミノ酸、脂質解析

研究分担者：照井 正

【光学機器（OCTとRaman）による乾癬皮膚の非観血的計測】

		病変部		無疹部		p-value
角層水分	Conductance (μ s)	0.2 \pm 0.2	<	13.4 \pm 14.7		p < 0.1
	Capacitance (a.u.)	10.7 \pm 4.5	<<<	31.6 \pm 10.1		p < 0.01
角層水分保持能↓	水分	29.4 \pm 8.7	<	33.1 \pm 8.5 n.s.		
	天然保湿因子	0.43 \pm 0.42	<	0.91 \pm 0.66		n.s.
	Lactate	14.7 \pm 6.43		13.2 \pm 9.4 n.s.		
	尿素	10.7 \pm 3.18, 9 \pm 3.6		n.s.		
角層脂肪肝脂質↓	ウロカイン酸	2.6 \pm 0.9	<	3.8 \pm 3.0		n.s.
	セラミド	35.5 \pm 20.0	<<	66.4 \pm 31.7		p < 0.1
	コレステロール	0.038 \pm 0.015		0.043 \pm 0.020		n.s.
厚さ	角層	39 \pm 23	<<	13 \pm 6		p < 0.1
	表皮	196 \pm 57	<<<	78 \pm 24		p < 0.01
	真皮	92 \pm 50	<<	25 \pm 11		p < 0.1

(Egawa M, et al. J Dermatol Sci 57: 66, 2010)

研究課題

膿疱性乾癬（汎発型）の機序解析－乾癬病変部でのバリア機能、アミノ酸、脂質解析

目的

病変部におけるバリア機能ならびに形態学的変化、アミノ酸量、脂質量を非観血的な手法を使って測定し、バリア機能の状態を調べる。

方法

水分保持能：Conductanceとcapacitanceを測定

表皮と真皮の厚さ：OCT image

角層水分量の深さによる変化：OCT image

天然保湿因子(NMF)、尿素、トランス・ウロカイン酸、セラミド、コレステロールの計測：Raman

結果・考察

これまで乾癬病変部で角層水分能蒸散量(TEWL)が亢進し、角層水分保持能が低下していることが報告されていたが、今回の実験により、前者にセラミド低下が関与すること、後者にNMFとトランスウロカインの低下が関与することが示唆された。

課題

バリア機能の低下に関与する分子が明らかになってきた。それらの分子の増減が病態とどのように関連するのか、それらの改善が治療に繋がるかを検討する必要がある。

(研究分担者：照井 正)

膿疱性乾癬（汎発型）の機序解析－脂質代謝とビタミンD3

研究分担者：照井 正

【ビタミンD3関連酵素の発現プラスミド作成】

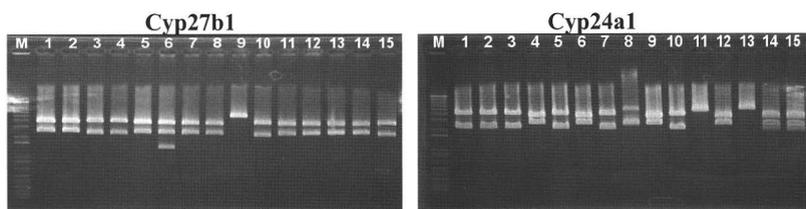
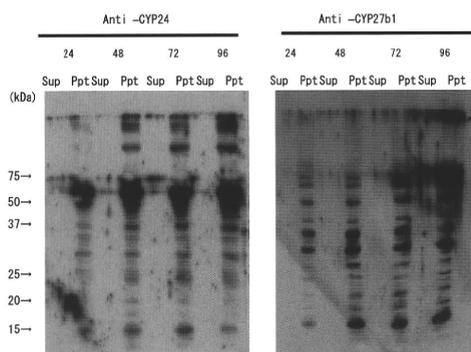


図1. 作成した発現プラスミドの確認と選択

Cyp27b1: 所定方向なら2.4 kb + 3.9 kb、逆方向なら2.5 kb + 3.8 kbとなる。所定の方向に連結されたクローンが4つ(No.3、4、10、15)得られた。No.3の発現プラスミドを選択した。
Cyp24a1: 所定方向なら2.7 kb + 3.6 kb、逆方向なら2.2 kb + 4.1 kbとなる。所定の方向に連結されたクローンが6つ(No.4、6、9、12、14、15)得られた。No.4の発現プラスミドを選択した

図2. 細胞での一過性発現確認 (WB HK293)

Cyp27b1, Cyp24a1共に所定サイズに強いバンドが反応した。
Cyp27b1: 56kD、Cyp24a1: 59kD。



研究課題

膿疱性乾癬（汎発型）の機序解析－脂質代謝とビタミンD3

目的

前年度の研究で乾癬病変部の角層バリア機能がアトピー性皮膚炎と同様に低下していることが分かった。細胞増殖と分化、セラミドなどの脂質代謝にケラチノサイト内で産生されるビタミンD3の及ぼす役割について調べるのが目的で産生・代謝酵素であるCyp27B1とCyp24A1の発現プラスミドの作成を試みた。

方法

各遺伝子(Cyp27B1, Cyp24A1)を合成し、CAGプロモーターを有する発現ベクター(pCAGGS)を作成し、培養細胞を使ってRT-PCRとwestern blotで発現を確認した。

結果・考察

今回の実験でCyp27b1, Cyp24a1の発現プラスミドを作製し、導入した細胞でCyp27b1, Cyp24a1の増幅をRT-PCRとWBで確認した。

課題

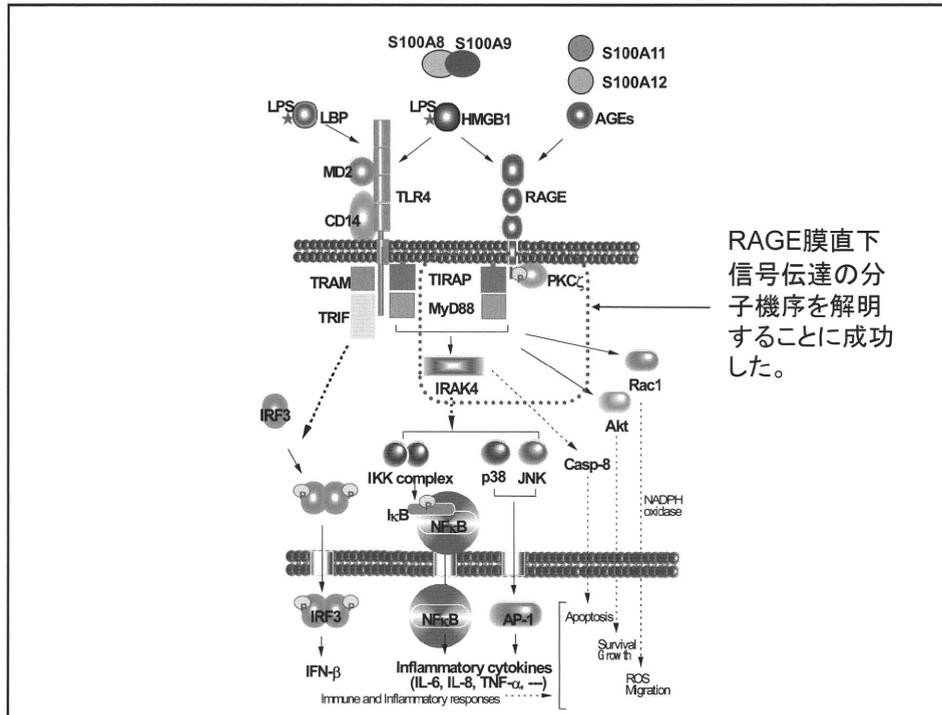
今後、これらの発現プラスミドを用いて、ケラチノサイトの増殖・分化、脂質代謝に内因性活性型ビタミンD3がどのように働いているのかを検討する必要がある。

(研究分担者:照井 正)

膿疱性乾癬の病態解明とその対策に向けて - 多機能受容体 RAGE の信号伝達経路の解析 -

研究分担者：許 南 浩

研究協力者：阪口政清



研究課題

膿疱性乾癬の病態解明とその対策に向けて
- 多機能受容体RAGEの信号伝達経路の解析 -

目的

乾癬病態の膿疱形成におけるS100タンパク質-RAGEシグナルの役割を見出すことを目的とする。

方法

S100タンパク質によるRAGE作動機構を解明するため、多様な分子生物学的手法(遺伝子強制発現、遺伝子発現抑制、タンパク質相互作用解析、タンパク質およびmRNA発現解析、等)を用いた。

結果

RAGEにリガンドが結合すると、膜直下細胞質領域の391SerがPKCzによりリン酸化される。その結果、TIRAPとMyD88がRAGEにリクルートされることで下流に様々なシグナルが伝達される。この機序が、RAGEの下流において、様々な炎症性サイトカイン誘導につながることを見いだした。また、RAGEとTLR4の同時刺激は、過剰な炎症反応を惹起する可能性が示唆された。

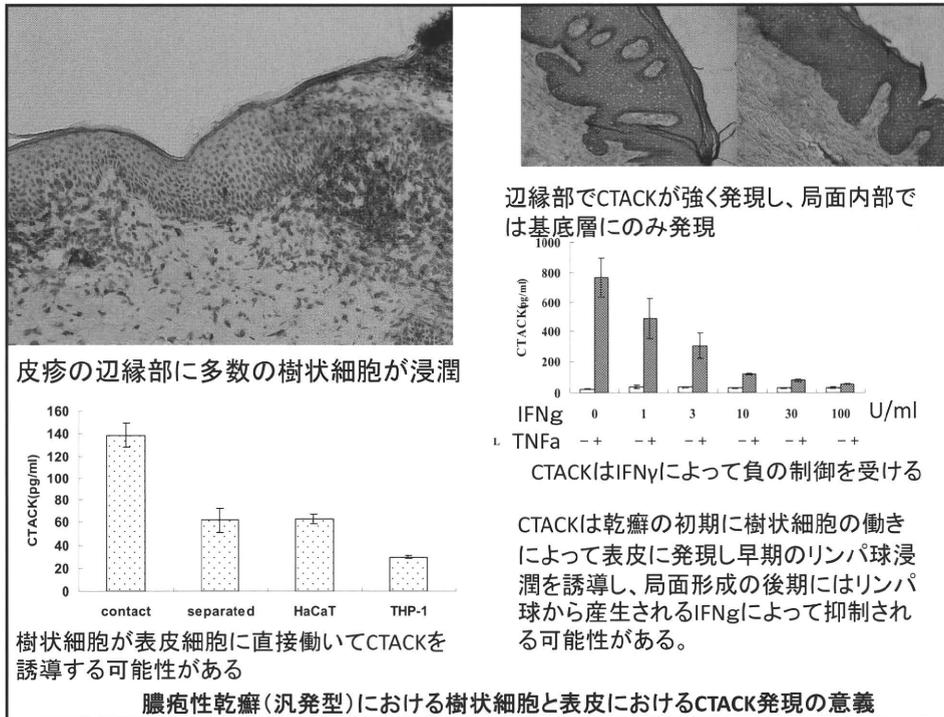
課題

RAGEの持続的活性化操作が膿疱化を誘導するかどうか検討する必要がある。

(研究分担者：許 南 浩)(研究協力者：阪口政清)

膿疱性乾癬（汎発型）の病態と発症機序に関する検討

研究分担者：小宮根真弓



研究課題

膿疱性乾癬（汎発型）の病態と発症機序に関する検討

目的

膿疱性乾癬（汎発型）の病態、発症機序を明らかにする。特に病初期における樹状細胞と表皮細胞の相互作用について検討する。

方法

膿疱性乾癬（汎発型）患者皮膚を用いた免疫染色により樹状細胞の形質を明らかにする。培養系を用いて表皮細胞と樹状細胞の相互作用を明らかにする。

結果・考察

膿疱性乾癬（汎発型）の皮疹周辺部において、CD11c陽性樹状細胞が多数浸潤していた。樹状細胞の代用としてのTHP-1細胞は直接表皮細胞株HaCaT細胞に作用してCTACK/CCL27などの炎症分子を誘導した。辺縁部に発現したCTACKが病変形成初期に重要である可能性が示唆された。

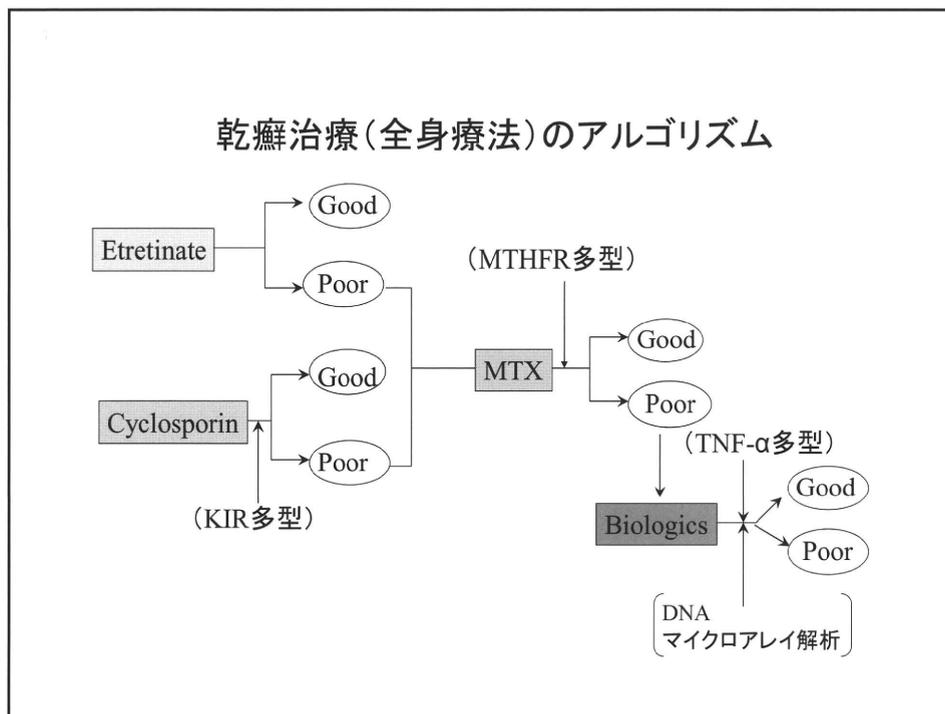
課題

さらに正常表皮細胞と末梢血から誘導した樹状細胞についての検討を加え、患者皮膚から樹状細胞を分離して検討したい。

（研究分担者：小宮根真弓）

乾癬治療の効率化を図るためのゲノム解析

研究分担者：武藤正彦



研究課題
乾癬治療の効率化を図るためのゲノム解析

目的
医療経済に資するべくより効率の良い乾癬治療法を開発する必要がある。

方法
DNA又はRNAを用いたゲノム解析を行った。

結果・考察
ゲノム多型性の質的・量的変動は治療効果と相関した。

課題
今後症例をさらに増やし、病態解析・治療法の改良につなげていく必要がある。

(研究分担者：武藤正彦)

乾癬感受性遺伝子の同定

研究協力者：小澤 明

ゲノムワイドな遺伝的相関解析により 絞り込まれた乾癬感受性候補遺伝子

- ① *SEEK1* 遺伝子(第6染色体-HLA)
- ② *BTNL2* 遺伝子(第6染色体-HLA)
- ③ Ca^{2+} 非依存性細胞接着分子スーパーファミリー
(第3染色体)
- ④ Gタンパク連結型受容体スーパーファミリー
(*GPCR* 遺伝子)(第6染色体)

研究課題

乾癬感受性遺伝子の同定

研究目的

汎発性膿疱性乾癬の免疫遺伝学的背景、病態形成機序を解明する。
その前段階として、尋常性乾癬の疾患感受性遺伝子を同定する。

平成20年度研究課題とその結果

ゲノムワイドな遺伝的相関解析で絞り込んだ4個の候補遺伝子のうち、*GPCR* 遺伝子に関して皮膚での発現を検討した。
結果、乾癬患者の皮疹部にて無疹部皮膚よりも発現量の低下がみられた。

平成21年度研究課題とその結果

Ca^{2+} 非依存性細胞接着分子スーパーファミリーに関しての検討を行った。
その結果、末梢血単核球由来cDNAを用いた転写産物量の測定を行い、既知のある転写産物において乾癬患者群で有意に発現量が多く見られた。
また、我々の見出した転写産物の発現頻度と感受性アリルとの間に関連を見出した。

平成22年度研究課題とその結果

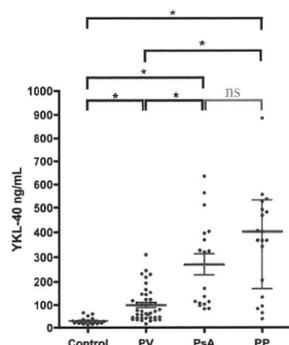
GPCR 遺伝子のコードする蛋白のリガンドを同定することを目的に、Yeast two hybrid法を用いて、網羅的な探索を行った。
結果、57個の遺伝子由来の蛋白が同定され、その中で興味深い一つの相互作用群が見出された。

(研究協力者：小澤 明)

膿疱性乾癬のバイオマーカーの探索

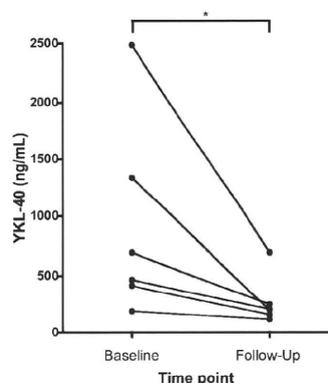
研究協力者：山西清文

膿疱性乾癬における血清YKL-40値の測定



*, $P < 0.001$ (Dunn's test); ns, not significant

膿疱性乾癬では血清YKL-40が高値



*, $P < 0.05$, Wilcoxon signed rank test

膿疱性乾癬患者の治療により血清YKL-40が減少、重症度スコアと相関

研究課題

膿疱性乾癬のバイオマーカーの探索

目的

膿疱性乾癬の病勢の指標となるバイオマーカーを確立する。

方法

血清YKL-40値をQuidel社ELISAキットを用いて測定。

結果・考察

YKL-40値は膿疱性乾癬では健常人、尋常性乾癬に比べて高値。膿疱性乾癬では治療によって血清YKL-40値が減少、重症度スコアと相関。YKL-40は膿疱性乾癬の病勢を反映するマーカーとして有用。

課題

症例を増やし、他のサイトカイン値を加えて疾患特異性を検討。

(研究協力者：山西清文)

膿疱性乾癬の活動性を反映する新規バイオマーカー

研究代表者：岩月啓氏、研究分担者：許 南浩、小宮根真弓、研究協力者：山西清文、坂口政清

表1		表2	
血清中S100A8/A9 heterodimer		病変部面積および罹患関節数と血清中S100A8/A9レベル	
膿疱性乾癬(n=24)	1282.1 ± 1724.6 (ng/mL)	尋常性乾癬	(ng/mL)
乾癬性関節炎(16)	1812.2 ± 1403.5	病変部面積 <10% (n=6)	717.94±520.89
尋常性乾癬(30)	482.2 ± 440.6	病変部面積 ≥10% (5)	693.84±548.93
アトピー性皮膚炎(14)	270.5 ± 167.4	乾癬性関節炎	
健常人(21)	187.5 ± 92.1	病変部面積 <10% (10)	1233.94±875.78
		病変部面積 ≥10% (6)	1890.18±1655.21
		乾癬性関節炎	
		罹患関節数 <10個 (9)	830.99±463.87
		罹患関節数 ≥10個 (7)	2314.50±1469.75

図1			図2		
(a) PP	(b) PA	(c) PV	(a) PP	(b) PA	(c) PV
S100A8			S100A9		

研究課題

膿疱性乾癬の活動性を反映する新規バイオマーカー

研究目的

血清S100A8/A9レベルが、乾癬のいかなる病型と関連しているのか、乾癬の病勢を反映する臨床検査になり得るのかを検討した。

方法

尋常性乾癬(30検体)、乾癬性関節炎(16検体)、膿疱性乾癬(24検体)、アトピー性皮膚炎血清(14検体)、正常血清(21検体)を用いて、血清S100A8/A9レベルと、臨床病型および重症度と比較した。皮膚病変部におけるS100A8/A9発現細胞と、末梢血好中球、リンパ球、単球のS100A8/A9mRNA発現を調べた。

結果と考察

血清S100A8/A9レベルは、正常対照およびアトピー性皮膚炎血清に比べていずれの病型の乾癬においても上昇していた(表1)。乾癬の中では、乾癬性関節炎(PA)と膿疱性乾癬(PP)では著明に上昇していた。血清S100A8/A9は、皮疹面積よりも、関節症状の重症度と相関した(表2)。S100A8は病変部表皮角化細胞と炎症性浸潤細胞の両方で高発現が見られたが(図1)、S100A9は主に病変部の浸潤好中球に発現が認められた(図2)。膿疱性乾癬および乾癬性関節炎患者の流血中単球は正常の約2倍のS100A8mRNAとS100A9mRNAを発現していた。

結論

乾癬における血清S100A8/A9は、正常人やアトピー性皮膚炎患者と比べて上昇しているが、とくに、膿疱性乾癬と乾癬性関節炎で著明に増加しており、患者単球がS100A8/A9mRNAを高発現している。(Aochi S et al. J Am Acad Dermatol, 2011, E-pub ahead of print)

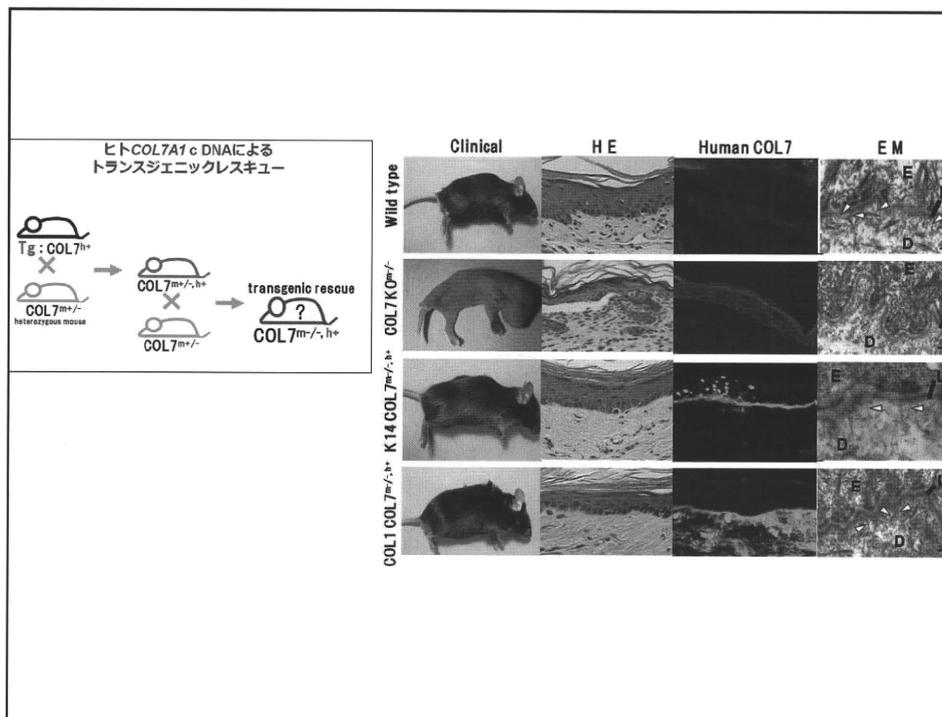
(研究代表者：岩月啓氏、研究分担者：許 南浩、小宮根真弓、研究協力者：山西清文、坂口政清)

(資料)

表皮水疱症

劣性栄養障害型表皮水疱症（RDEB）モデルマウスの トランスジェニックレスキュー

研究分担者：清水 宏



研究課題

劣性栄養障害型表皮水疱症（RDEB）モデルマウスのトランスジェニックレスキュー

目的

表皮基底細胞あるいは真皮線維芽細胞、どちらをRDEB患者の治療対象とすべきか解明する。

方法

ヒトVII型コラーゲン（COL7）cDNA遺伝子トランスジェニックマウスを作製し、RDEBモデルマウスと交配を行う。

結果と考察

表皮基底細胞（K14プロモーター）、真皮線維芽細胞（COL1プロモーター）いずれにおいても、COL7 cDNA transgeneはRDEBマウスをトランスジェニックレスキュー出来た。RDEB患者の治療では、表皮基底細胞、真皮線維芽細胞いずれも治療ターゲットとなりうる事が明らかとなった。

（研究分担者：清水 宏）