

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

痒疹マウスモデル作成と病態に関する研究

研究代表者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野 教授

研究分担者 佐藤貴浩 防衛医科大学校皮膚科学講座 教授

研究協力者 端本宇志 防衛医科大学校皮膚科学講座 助教

研究要旨 IgE 依存性の痒疹反応マウスモデルを作成した。反応は持続性で丘疹性変化が誘導され、組織学的には不規則な表皮肥厚と単核球、好酸球、好塩基球の浸潤、さらにマスト細胞の増加から成っていた。また病変部では IL-4, IL-13, IL-17, IL-22, IL-31, TGF β , nerve growth factor の産生が観察された。この反応は好塩基球除去抗体によってほぼ完全に抑制された。本研究で確立されたモデルはヒト痒疹の病態の理解と新規治療法の確立において有用である。

A．研究目的

痒疹は痒みを伴う孤立性の丘疹である。慢性的に続く痒みにより患者のQOLは著しく損なわれる。しかしその病態はいまだ明らかでない。痒疹は慢性腎不全をはじめとする種々の基礎疾患に関連して生じることが多いが、アトピー性皮膚炎患者にもしばしば痒疹病変が形成されることが知られている。痒疹の一部は蕁麻疹様病変ではじまりやがて持続性の丘疹ないし結節性病変へと変化する。今回はこの現象に着目して IgE 依存性に痒疹病変マウスモデルの作成を試みた。

B．研究方法

IgE トランスジェニックマウス(IgE-Tg マウス)の耳介や背部皮膚に TNP(trinitrophenyl)-OVA(ovalbumin)を反復皮下または皮内投与し、その肉眼的および組織学的変化を観察した。

C．研究結果

IgE-Tg マウスの耳介に TNP-OVA を Day 1,4,7 に反復皮下投与したところ強い耳介腫脹反応がみられ、その反応は1か月以上持続した。Wild-type である BALB/c マウスでは軽度の耳介腫脹がみられたが、その反応はすみやかに収束した。次に IgE-Tg マウ

ス背部皮膚に同様に TNP-OVA を皮内投与したところ丘疹性病変が形成された。組織学的には不規則な表皮肥厚、真皮の単核球、好酸球浸潤がみられ、またマスト細胞が増加していた。さらに真皮や表皮内に mast cell protease 8 陽性好塩基球の浸潤がみられた。さらにこれらのマウスでは病変部への自発的搔破行動が確認された。病変部組織抽出蛋白を用いて ELISA 法による解析を行ったところ、IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-22, TGF β などのサイトカイン産生が確認された。さらに Type I collagen や nerve growth factor、そして痒みサイトカインである IL-31 mRNA も増加していた。病変部周辺表皮では PGP9.5 (+)神経線維の sprouting が観察された。またこの病変の反応は好塩基球除去抗体によってすみやかに収束した。

D．考察

今回 IgE 依存性反応を利用してマウス皮膚に持続性のアレルギー炎症を誘導し、肉眼的に丘疹を作成することに成功した。その組織所見はヒト慢性痒疹病変に類似していた。局所のサイトカインでは IL-4, 17, 22, 31 の増加がみられた。興味深いことにこのサイトカインプロファイルはヒト慢性痒疹のものとは一致している(Park K, et al., Eur J

Dermatol 2011)。以上のことからわれわれがマウスで誘導した反応はヒト痒疹のモデルに相当すると考えられた。

病変部では好塩基球浸潤がみられ、好塩基球除去抗体で反応が収束した。すでにわれわれの研究室において、ヒト痒疹は好塩基球浸潤を多く伴う皮膚疾患であることを報告している (Ito Y, et al., Allergy 66: 1107, 2011)。このことはヒト痒疹においても好塩基球が大きく関わっており、好塩基球が痒疹治療の新たな標的となりうる可能性を示唆していた。

E . 結論

IgE 依存性の反応を用いて痒疹反応マウスモデルを作成した。このモデルは痒疹病態の解明と治療薬の開発において有用であると考えられる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Yu R, Satoh T, Wakabayashi T, Ueda N, Yokozeki H: Disseminated BCG infection in severe combined immunodeficiency. ActaDermVenereol92: 158-159, 2012.
- 2) Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. MolImmunol 49: 304-310, 2012.
- 3) Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeki H. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation. Br J Dermatol 166: 888-891, 2012.
- 4) Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. ExpDermatol 21: 201-204, 2012.
- 5) Kanai Y, Satoh T, Yokozeki H. Impaired

expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. ActaDerm-Venereol 92: 367-371, 2012.

- 6) Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Erythrodermic psoriasis improved by panitumumab. ActaDermVenereol 92: 360-361, 2012.

2 . 学会発表

- 1) 宇賀神つかさ, 佐藤貴浩: ヒト皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 軽井沢 7月14日 2012 (シンポジウム)
- 2) 佐藤貴浩: 痒疹の考え方と諸問題 日本皮膚科学会岩手地方会学術大会第360回例会 盛岡 11月11日, 2012 (特別講演)
- 3) 端本宇志, 片岡直子, 佐藤貴浩, 横関博雄: インドメタシンが奏功した木村氏病, 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 2012/7/13
- 4) 端本宇志, 佐藤貴浩, 横関博雄: IgE と好塩基球によって誘導されるマウス痒疹反応モデルの解析, 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 2012/5/13

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし