

痒疹マウスモデル作成と病態に関する研究 - Th2 型サイトカインの関与について -

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 C57BL/6 マウスを特異 IgE で繰り返し授動感作することによって IgE トランスジェニックマウスと同様に痒疹病変を誘導することに成功した。また STAT6 欠損マウスでは wild-type (C57BL/6) マウスに比して痒疹反応が増強した。反応の増強は wild-type マウスに STAT6siRNA を投与することによっても確認された。STAT6 を介した Th2 型サイトカインシグナルは病変形成に抑制的に作用していると思われる。

A．研究目的

痒疹は代表的な難治性そう痒性皮膚疾患であり、慢性的な痒みは患者の QOL を大きく損なう。しかしその病態は全く不明である。われわれは昨年 IgE トランスジェニックマウス(IgE-Tg マウス)を用いて痒疹モデルを樹立した。今回は wild-type (WT) マウスにおいて痒疹反応の誘導を試みるとともに、痒疹病変における Th2 型サイトカインの意義について解析した。

B．研究方法

BALB/c マウスおよび C57BL/6、さらに STAT6 欠損マウス(STAT6 (-/-))を TNP(trinitrophenyl)-特異 IgE にて繰り返し授動感作し、同時に TNP-OVA(ovalbumin)を反復皮下（耳介）または皮内（背部皮膚）投与した。

C．研究結果

Day 0, 3, 6 に TNP-IgE を C57BL/6 マウスの腹腔内に投与し、TNP-OVA を Day 1,4,7 に耳介に反復皮下投与したところ持続性の耳介腫脹反応がみられた。組織学的には表皮肥厚、単核球、好酸球、好塩基球の浸潤からなっており、痒疹反応に相当すると思われたが、反応の強さは IgE-Tg マウスに匹敵するほどではなかった。また BALB/c マウスではさらに弱い反応しか得られなかった。次に Th2 型サイトカインの関与を検討するため、STAT6(-/-)を用いて痒疹反応を

誘導したところ、意外なことに WT (C57BL/6)マウスに比してその耳介腫脹は大きく増強していた。同様の病変を背部皮膚を用いて行ったが、やはり STAT6 (-/-)マウスでは WT マウスよりもより明瞭な結節性病変が形成された。また WT マウスで誘導される痒疹病変は STAT6siRNA の局所投与によっても増強した。

D．考察

今回の研究で、C57BL/6 マウスに特異 IgE の繰り返し投与することで、IgE-Tg マウスの場合と同様に痒疹反応を誘導することができた。痒疹反応モデルでは Th2 型優位の免疫反応が起こっていることが昨年の研究でわかっており、このことはヒト痒疹病変においても確認されている。したがって当初われわれは痒疹病変の形成に Th2 型サイトカインが重要であると予測した。しかし意外なことに STAT6(-/-)マウスや STAT6siRNA 投与時における皮膚反応は増強した。このことは STAT6 を介した Th2 型サイトカインシグナルは病変形成に対して抑制的に作用していることを示している。同時に Th2 型サイトカインを標的とした治療法は病変を悪化させるリスクがあることを示唆する結果となった。今後は Th2 型サイトカインによる炎症抑制作用の機序の詳細を検討する予定である。

E . 結論

マウス痒疹反応モデルにおいて Th2 型サイトカインは抑制的に作用していると考えられた。

G . 研究発表

1.論文発表

- 1) Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringial involvement of palmoplantar lesions of eosinophilic pustular folliculitis. Acta Derm Venereol 93: 99, 2013.
- 2) Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Close association between metal allergy and nail lichen planus: detection of causative metals in nail lesions. J Eur Acad Derm Venereol 27: 231-234, 2013.
- 3) Furue M, Ebata T, Ikoma A, Takeuchi S, Kataoka Y, Takamori K, Satoh T, Saeki H, Augustin M, Reich A, Szepietowski J, Fleischer A, Blome C, Phan N-Q, Weisshaar E, Yosipovitch G, Staonder S. Verbalizing extremes of the visual analogue scale for pruritus- a consensus statement-. Acta Derm-Venereol 93: 214-215, 2013.
- 4) Takahashi E, Yokozeki H, Satoh T. Atrophic fibrous hamartoma of infancy with epidermal and adnexal changes. J Dermatol 40: 212-214, 2013.
- 5) Kato K, Satoh T, Tanaka-Fujimoto T, Ueda N, Yokozeki H. IgG4-positive cells in skin lesions of cutaneous and systemic plasmacytosis. Eur J Dermatol 23: 255-256, 2013.
- 6) Inazawa M, Satoh T, Yokozeki H. Hyperkeratotic variant of inflammatory disseminated superficial porokeratosis with lichenoid reaction and extensive amyloid deposition. Int J Dermatol (doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05506.x.in press).
- 7) Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2: therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. Immunology 140: 78-86, 2013.
- 8) Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. J Dermatol Sci 70: 26-33, 2013.
- 9) Saeki K, Satoh T, Yokozeki H. $\alpha(1,3)$ fucosyltransferases-IV and VII are essential for initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. J Invest Dermatol 133: 2161-2169, 2013.
- 10) Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 ligand expression to detect antigen-specific T cells in patients with drug eruptions. Acta Derm Venereol (doi: 10.2340/00015555-1617).
- 11) Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Saeki K, Nakamura M, Masuzawa M, Kaneda Y, Katayama I, Yokozeki H. Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma. Clin Immunol 149: 1-10, 2013.
- 12) 佐藤貴浩：好酸球性血管性浮腫の病態と治療 診る・わかる・治す 皮膚科臨床アセット：16 蕁麻疹・血管性浮腫パーフェクトマスター 総編集 古江増隆 中山書店 東京 pp280-282, 2013
- 13) 佐藤貴浩：皮膚癢痒症 高齢者によくみられる皮膚疾患アトラスー鑑別と治療のポイントー 編集 横関博雄 片山一朗 医薬ジャーナル 大阪 pp12-13, 2013
- 14) 佐藤貴浩：多形慢性痒疹 高齢者によくみられる皮膚疾患アトラスー鑑別と治療のポイントー 編集 横関博雄 片山一朗 医薬ジャーナル 大阪 pp41-43, 2013

2.学会発表

- 1) Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Inhibition of STAT6 signals exacerbates IgE-mediated, basophil-dependent prurigo-like reactions. International Investigative Dermatology 2013. Edinburgh, 11, May 2013.
- 2) Hirai A, Kataoka N, Satoh T, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2: Proposal of a mechanism of action for eosinophilic pustular folliculitis. International Investigative Dermatology 2013.

Edinburgh, 10, May 2013.

(教育講演)

- 3) 佐藤貴浩：好塩基球と皮膚炎症 第3回 Saitama Allergy Workshop (川越市) 7月11日, 2013
- 4) 佐藤貴浩：Pathological etiology and therapeutic approaches for prurigo Invited lecture 国際かゆみシンポジウム 大阪市 10月26日, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし