

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合分担研究報告書

痒疹の免疫学的動態と臨床病型に関する研究

研究分担者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野 教授
佐藤貴浩 防衛医科大学校皮膚科学講座 教授
西澤 綾 防衛医科大学校皮膚科学講座 講師
端本宇志 防衛医科大学校皮膚科学講座 助教

研究要旨 痒疹は頑固な痒みをともなう難治性皮膚疾患の一つである。しかしその病態は全く分かっていない。今回はその病態を解明すべく、痒疹マウスモデルの作成に成功し、その病変成立機序を免疫学的に解析した。その結果、マウス痒疹モデルは好塩基球依存性であること、また Th2 型サイトカインは M2 マクロファージを介して抑制的に作用しうることが明らかとなった。ヒト痒疹部にも好塩基球が多く浸潤しており、病変の成立に好塩基球が関与し治療の標的となりうることが考えられた。

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。痒疹病変の特徴は痒みを伴う孤立性の丘疹である。多く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、その病態の解明を試みた。あわせてヒト痒疹の病型について検討を行った。

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、さらには局所のサイトカイン・ケモカイン産生や神経分布、搔破行動などを観察した。加えて C57BL/6、さらに STAT6 欠損マウス(STAT6 (-/-)マウス)を

TNP(trinitrophenyl)-特異 IgE にて繰り返し授動感作することで同様の反応を誘導し、Th2 型サイトカインの関与に関して検討した。

一方、ヒト痒疹に関しては慢性に経過する痒疹患者 26 例についてその臨床病型と検査データ、原因などにつき検討した。

C：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。病変部では IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-33, TSLP, CCL-11, CCL-24, TGFβ などのサイ

トカイン・ケモ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。類似する痒疹反応は、day 0, 3, 6 に TNP-IgE を C57BL/6 マウスに投与後 TNP-OVA を反復皮下投与することでも誘導可能であった。そこで 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。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。STAT6(-/-) マウスの病変部では WT マウスに比して多くの好塩基球が浸潤し表皮肥厚も著明であったが、好酸球はほとんどみられなくなっていた。局所では IL-4, IL13, IL-33, TSLP 産生が WT マウスより増加していた。また STAT6(-/-) マウスでは M2 マクロファージの浸潤が減少していた。そして STAT6(-/-) マウスに WT マウス由来の骨髄単核球を移入すると炎症増強が抑制された。このことから、STAT6(-/-) マウスでは抑制的な機能をもつ M2 マクロファージ産生が低下することで炎症が悪化することが明らかとなった。

一方、ヒト痒疹病変においてもマウスモデルと同様に好酸球浸潤のみならず好塩基球浸潤がみられた。また臨床病型を検討したところ、26 例の痒疹患者のうち結節性痒疹 5 例、多形慢性痒疹 5 例であり、残りの 16 例はどちらとも分類しがたい症状を呈していた。

分類不能な一群は、蕁麻疹様紅斑を伴って広範囲に病変をみる病型が主体であり、TARC 値が他の 2 型に比して高く、またステロイド全身投与歴のあるものが多かった。いずれの痒疹においても悪性腫瘍が誘因と考えられた例は極めて少なかった。

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。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同じしている (Park K, et al., Eur J Dermatol, 2011)。また表皮における神経分布もヒト痒疹と類似点が多く、明らかな搔破行動も確認できたことから、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。

痒疹反応モデルでは IL-4, IL-5, IL-13 産生がみられることから病変の形成に 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。その増強機序は STAT6 依存性に産生される抑制的 M2 マクロファージの産生不全によるものであることが明らかとなった。ヒト痒疹病変部にも M2 マクロファージが存在するとの報告もあるが、これらは反応を誘導するのではなく収束させるために浸潤している可能性がある。そして 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している点で興味深い。さらに STAT6(-/-) マウスでは反応増強にもかかわらず好酸球浸潤は著減していた。炎症における好酸球の意義についてはいまだ結論をみないが、少なくともマウス痒疹反応においては炎症増強に関わっておらず、むしろ抑制的に働いている可能性のあることが示唆される。一方、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われわれは報告しており、(Ito Y, et al., Allergy 66: 1107, 2011) 今回の臨床的研究においても再確認している。このことはヒト痒疹において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る。

今回ヒト痒疹に関して、その臨床病型を再検討した。結節性痒疹とも多形慢性痒疹とも判断しがたい群が多いこと、そしてこれらは病変の範囲が広いことや、蕁麻疹様紅斑病変が目立っていることに特徴があった。蕁麻疹紅斑病変と丘疹性病変との混在ないし移行という観点からはやはりマウスモデルの成立過程と類似している。また分類不能な痒疹群は、個疹の反応は多形慢性痒疹に類似している面もあり、多形慢性痒疹の重症型ないし悪化時の状態を見ている可能性もある。ステロイドの全身投与が表現型の修飾に関与しているかどうか検討が必要である。一方、いずれの病型においても悪性腫瘍の合併例が極めてすくなかったことは注目に値する。

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理解と今後の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. Acta Derm Venereol 92: 158-159, 2012.
2. Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. Mol Immunol 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. Exp Dermatol 21: 201-204, 2012.
5. Kanai Y, Satoh T, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. Acta Derm Venereol 92: 367-371, 2012.
6. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Erythrodermic psoriasis improved by panitumumab. Acta Derm Venereol 92: 360-361, 2012.
7. Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringeal involvement of palmoplantar lesions of eosinophilic pustular folliculitis. Acta Derm Venereol 93: 99, 2013.
8. 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.
9. 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.
10. Takahashi E, Yokozeki H, Satoh T. Atrophic fibrous hamartoma of infancy with epidermal and adnexal changes. J Dermatol 40: 212-214, 2013.
11. 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.
12. Inazawa M, Satoh T, Yokozeki H. Hyperkeratotic variant of inflammatory disseminated superficial porokeratosis with lichenoid reaction and extensive amyloid deposition. *Int J Dermatol* 53(2): e94-95, 2014.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Sakiyama M, Maeda M, Fujimoto N, Satoh T. Eruptive syringoma localized on intertriginous area. *J Dtsh Dermatol Ges* 12: 72-73, 2014.
 18. Nishizawa A, Igawa K, Teraki H, Yokozeki H. Diffuse disseminated lichenoid-type sarcoidosis mimicking erythroderma. *Int J Dermatol* 53: e369-370, 2014
 19. Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 ligand expression to detect antigen-specific T cells in patients with drug eruptions. *Acta Derm Venereol Acta Derm Venereol* 94: 86-87, 2014.
 20. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Chiba T, Nakayama A, Takada Y, Nakamura T, Takada T, Morita E, Naito M, Wakai K, Inoue H, Tatsukawa S, Sato J, Shimono K, Makino T, Satoh T, Suzuki H, Kanai Y, Hamajima N, Sakurai Y, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. A common variant of leucine-rich repeat containing 16A (LRRC16A) gene is associated with gout susceptibility. *Human Cell* 27: 1-4, 2014.
 21. Inazawa M, Satoh T, Yokozeki H. Hyperkeratotic variant of inflammatory disseminated superficial porokeratosis with lichenoid reaction and extensive amyloid deposition. *Int J Dermatol* 53: e94-95, 2014.
 22. Fujimoto N, Iwasaki J, Satoh T. Scrotal calcinosis may arise from cyst wall apoptosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28: 128-130, 2014.
 23. Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 ligand expression to detect antigen-specific T cells in patients with drug eruptions. *Acta Derm Venereol* 94: 86-87, 2014.
 24. Hashimoto T, Satoh T, Furuya A, Kataoka N, Yokozeki H. Kimura's disease with prurigo lesions treated with systemic indomethacin. *J Eur Acad Dermatol venereal* 28: 1260-1262, 2014.
 25. Shiba Y, Satoh T. Isolated benign primary cutaneous plasmacytosis. *Int J Dermatol* 53: e397-398, 2014.

26. Furuya A, Takahashi E, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T. IgG/IgA pemphigus recognizing desmogleins 1 and 3 in a patient with Sjögren's syndrome. *Eur J Dermatol* 24: 512-513, 2014.
27. Ono K, Fujimoto E, Fujimoto N, Akiyama M, Satoh T, Maeda H, Fujii N, Tajima S. In vitro amyloidogenic peptides of galectin-7: possible mechanism of amyloidogenesis of primary localized cutaneous amyloidosis. *J Biol Chem* 289: 29195-29207, 2014
28. 佐藤貴浩: アトピー性皮膚炎 今日の小児治療指針 第15版 総編集 大関武彦 古川 漸 横田俊一郎 水口 雅 医学書院 東京 pp777-778, 2012
29. 佐藤貴浩: 好酸球・好中球 1冊でわかる皮膚アレルギー ゲスト編集 塩原哲夫 常任編集 宮地良樹 清水宏 文光堂 東京 pp 29-31, 2012
30. 佐藤貴浩: 結節性痒疹 今日の皮膚疾患治療指針 第4版 編集 塩原哲夫 宮地良樹 渡辺晋一 佐藤伸一 医学書院 東京 pp313-314, 2012
31. 佐藤貴浩: 妊娠性痒疹 今日の皮膚疾患治療指針 第4版 編集 塩原哲夫 宮地良樹 渡辺晋一 佐藤伸一 医学書院 東京 pp315-316, 2012
32. 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
33. 佐藤貴浩: 皮膚搔痒症 高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス—鑑別と治療のポイント— 編集 横関博雄 片山一朗 医薬ジャーナル 大阪 pp12-13, 2013
34. 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—鑑別と治療のポイント— 編集 横関博雄 片山一朗 医薬ジャーナル 大阪 pp41-43, 2013
35. 佐藤貴浩: 高齢者のアレルギー性皮膚疾患 IV. 多形慢性痒疹とかゆみ アレルギー・免疫 21(2): 288-291, 2014
36. 佐藤貴浩: 痒疹の粘り強い治療 /慢性痒疹の定義と分類 *Monthly Book Derma* 214(2): 1-4, 2014
37. 佐藤貴浩: 虫刺され、ストロフルス、痒疹 今日の治療指針—私はこうしている—2014 Vol. 56 総編集 山口徹 北原光夫 福井次矢 医学書院 東京 pp1097-1098, 2014
38. 佐藤貴浩: 痒疹はどのようにしてできる? WHAT'S NEW IN 皮膚科学2014-2015 宮地良樹編 メディカルレビュー社 東京 pp58-59, 2014
39. 端本宇志, 佐藤貴浩: 慢性痒疹治療の決め手—慢性痒疹の診断はついたが治療の解決法は? 苦手な外来皮膚疾患の解決法 宮地良樹編 メディカルレビュー社 東京 pp64-65, 2014
40. 佐藤貴浩: 皮膚搔痒症. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 監修 門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹 メディカルレビュー社 東京 pp631-633, 2014

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. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Inhibition of STAT6 signals exacerbates IgE-mediated, basophil-dependent prurigo-like reactions. *International*

Investigative Dermatology 2013.

大阪市 10月26日, 2013

Edinburgh, 11, May 2013.

4. Hirai A, Kataoka N, Satoh T, Yokozeiki 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.
5. 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
6. 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
7. 佐藤貴浩: 好塩基球と皮膚炎症 第3回 Saitama Allergy Workshop (川越) 7月11日, 2013
8. 佐藤貴浩: アトピー性皮膚炎—基礎の側面から— モーニングセミナー 第44日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台市 23/11/2014
9. 佐藤貴浩: 好塩基球からみた痒疹の病態と治療 第44日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 仙台市 22/11/2014
10. Satoh T: What is prurigo? —a mysterious disease with pruritic papules of unknown etiology— The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka, 14/12/2014
11. 佐藤貴浩: 皮膚アレルギー疾患の薬物療法—ステロイド外用薬の使い方— 第1回総合アレルギー講習会 横浜市 20/12/2014
12. 佐藤貴浩: Pathological etiology and therapeutic approaches for prurigo Invited lecture 国際かゆみシンポジウム

H: 知的財産権の出願・登録状況
なし