

好酸球性筋膜炎モデルマウスの作成

研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科	教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科	准教授
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学	教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科学	教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学	教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学	教授
研究分担者	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・形成再建科	講師
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科	教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学講座	教授

研究要旨

ブレオマイシンを皮下に注射することにより、マウスの筋膜に炎症および線維化を誘導できるかを確認した。コントロールのPBS投与に比較して、ブレオマイシン処理群では、筋膜の肥厚を認め、好酸球の浸潤も伴っていた。また、筋組織・筋膜サンプルを用いた real-time PCR によってサイトカイン・ケモカインの増減を解析し、好酸球性筋膜炎の病態について検討を行った。

A. 研究目的

ブレオマイシンの局所投与によって皮下の筋膜へ炎症を誘導できるかを組織学的に確認する。また、細胞数の変化や、サイトカイン・ケモカインの増減を解析し、同疾患の病態機序を明らかにする。

サンプルから、組織学的な筋膜の肥厚と、筋膜周囲の炎症細胞浸潤の程度を評価した。

また同時に採取した筋膜、筋組織を用いて、TNF- α , IL-1 β , TGF β , IL-6, IL-5, eotaxin-1 の増減について real-time PCR で解析した。

B. 研究方法

PBS 投与群 9 匹と、BLM (500 μ g/ml) 投与群 9 匹の背部 2 か所に、それぞれの試薬 100 μ l を 1 日 1 回皮下注射した。皮下注射を週 5 回の頻度で継続し、2 週目、4 週目、6 週目に、両群から 3 匹ずつ組織生検を行った。生検は最終注射の翌日に行い、採取した皮膚

C. 研究結果

採取した皮膚サンプルを用いた皮筋膜厚の測定では 4 週目、6 週目に BLM 群のマウスで PBS 群よりも有意な肥厚が確認された(図 1)。エラスチカ・マッソン染色では筋膜内の膠原線維の増生が認められた。トルイジンブルー染色における観察では、2 週目と 4 週目で、

BLM 群の皮筋膜部に浸潤するマスト細胞数が増加した。ダイロン染色下で、BLM 群の好酸球数は 2 週目において PBS 群よりも有意な増加が認められたが、4 週目には減少し始め、6 週目で PBS 群を下回った (図 2)。Real-time PCR 用いた解析では、TNF- α の mRNA レベルは、4 週目の BLM 群で最も高くなり、2 週目の PBS 群と比較して有意な差を認めた。TGF- β は、2 週目の BLM 群においてもっとも mRNA レベルが增強し、PBS 群と比較して有意に高かった。

D. 考 察

ブレオマイシン投与マウスにおいて、PBS 群と比較して有意な筋膜の肥厚が確認された。また好酸球がブレオマイシンの投与初期に筋膜部に増加し、後期には減少するという経過をたどり、これはヒトの好酸球性筋膜炎における組織の変化に近い所見と考えられた。また、マウスの筋膜内に浸潤する好酸球数の増加に併せた TGF- β 発現レベルの有意な増加が

確認され、皮下の線維化が起こる機序に好酸球が関連している可能性が示唆された。

E. 結 論

本研究は、ブレオマイシンの局所投与が炎症性筋膜炎を誘発することを示唆しており、この結果は将来的に、好酸球性筋膜炎のモデルマウスの確立へと繋がる可能性がある。

G. 研究発表

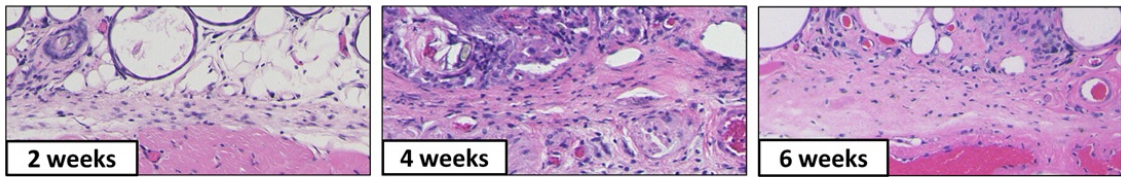
- | | |
|---------|----|
| 1. 論文発表 | なし |
| 2. 学会発表 | なし |

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

[BLM]



[PBS]

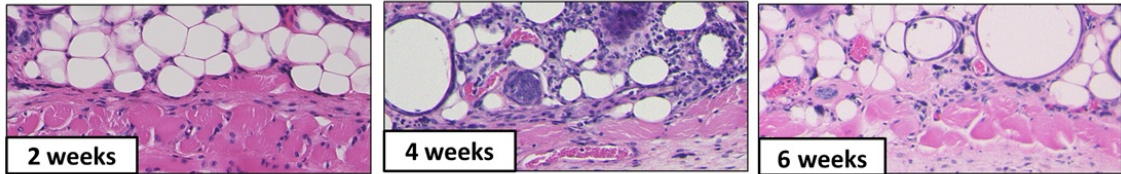
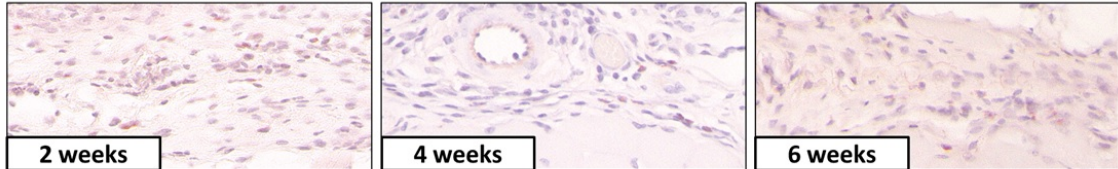


図 1 :

皮筋膜厚の測定では 4 週目、6 週目に BLM 群のマウスで PBS 群よりも有意な肥厚が確認された (HE 染色 ×200)

[BLM]



[PBS]

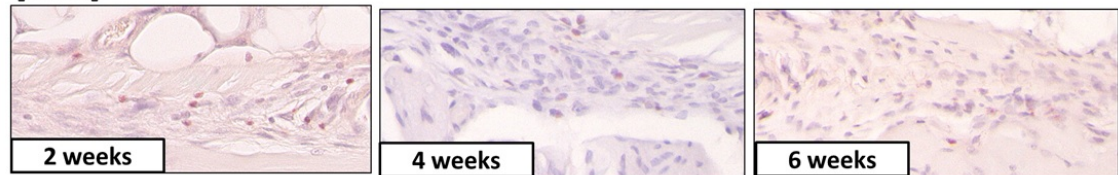


図2:

BLM 群の好酸球数は 2 週目において PBS 群よりも有意な増加が認められたが、4 週目には減少し始め、6 週目で PBS 群を下回った(ダイロン染色 ×400)