

研究成果報告書の概要

講座等名	皮膚科学講座	事業推進者名	谷崎 英昭
所属部門	神経部門		
分担研究課題	炎症性皮膚疾患において皮膚に浸潤する好塩基球の解析 痒み誘発刺激における表皮内神経 in vivo イメージングとかゆみ伝達機構の解明		
キーワード	アトピー性皮膚炎、即時型アレルギー、in vivo イメージング、好塩基球		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	7名		
研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）	谷崎 英昭（教授）：研究の統括 山崎 文和（准教授）：検体の収集と研究の指導 神戸 直智（非常勤講師）：研究の立案 岸本 泉（助教）：好塩基球と炎症シグナル経路の疾患に関わる解析 松田 智子（助教）：肉芽腫性疾患に関わる炎症細胞解析 植木 瑤子（大学院生）：アトピー性皮膚炎マウスモデルの実験系 Ma ni（大学院生）：好塩基球と炎症シグナル経路の疾患に関わる解析		
研究成果の概要（令和元（2019）・令和2（2020）年度の研究成果について）	<p>1) 乾癬に病変局所における単球サブセット解析</p> <p>乾癬の病変部において Th17 環境を中心とした炎症の遷延が生じている。病変部皮膚では、CD14 と CD16 を共発現する TNFα 陽性細胞が多く浸潤し、乾癬の病態初期に関わることが示唆された。また、末梢血中の単球においては、乾癬の病勢を評価する指標である PASI スコアと CD14 と CD16 を共発現する比率の上昇を認め、CD86 の発現が病勢を反映する可能性も示唆された。今回、単球に着目することによって従来 T リンパ球が中心とかがえられていた病態形成期の炎症反応において、ある種の単球、さらには B 細胞も関与していることが示唆された。</p> <p>2) Blau 症候群患者由来の iPS 細胞を用いた炎症性サイトカイン産生能の解析</p> <p>Blau 症候群は、皮膚、関節、眼に肉芽腫を生じる難病の一つで、NOD2 という炎症・免疫反応に関わる遺伝子に異常があることが分かっている。今回、Blau 症候群の患者由来の iPS 細胞を作成し、ゲノム編集技術（CRISPR-Cas9 システム）を用いて遺伝子変異を修復した正常な iPS 細胞、健常者由来の iPS 細胞に、同じゲノム編集技術を用いて、今度は NOD2 遺伝子変異の挿入を行った。これらの iPS 細胞に対して NOD2 のリガンドとして知られる Muramyl dipeptide (MDP) と IFN-γ を添加して炎症反応を惹起し、炎症性サイトカイン産生能を解析した。その結果、機能獲得型変異と考えられる R334W 変異をもった細胞が NOD2 のリガンドである MDP に対して低反応性を示す現象が観察されて、NOD2 の下流において NF-κB のネガティブフィードバックと呼ぶべき機構を介してシグナル調整をしていることが示唆された。今後はこの機構を詳細に検討することで、好中球性の急性期炎症から肉芽腫といった遅発性の免疫応答に移行する機序の解明に貢献できると期待される。</p> <p>3) 慢性蕁麻疹における好塩基球の振る舞い</p> <p>即時型アレルギー反応の代表疾患ともいえる蕁麻疹においては、受診時に膨疹が消退しているなど、病勢の評価などが困難であった。今回、末梢血好塩基球に発現する CD203c を指標とした検査方法を樹立した。疾患コントロール不良の難治性慢性蕁麻疹患者に対して抗 IgE 抗体の投与前後で末梢血を評価したところ、病勢の強い（症状悪化）時期には、好塩基球は血中に比して優位に皮膚における浸潤が増えており、治療後は末梢血中の比率が戻ることが判明した。これらは、蕁麻疹において好塩基球が病態遷延に関与していることを示唆しており、組織移行のタイミングを見計らって採血など行うことによって、臨床病勢の反映をとらえる事が出来る可能性を見いだすことが出来た。</p>		