



皮膚炎症性疾患におけるdermokineの発現についての検討

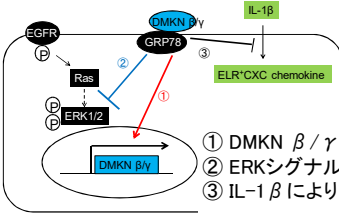
宇都宮 慧¹、知野剛直¹、宇都宮夏子¹、尾山徳孝¹、菅井 学²、東 清史³、斎藤幸一³、長谷川 稔¹

1) 福井大皮膚科、2) 福井大学分子遺伝学、3) 住友化学

背景

Dermokine (DMKN) ファミリーは、ヒトでは5つ (α , β , γ , δ , ϵ)、マウスでは3つ (α , β , γ) のスプライシングバリエーションから構成される分泌型糖蛋白質である。DMKN- α , β , γ は皮膚上層、特に顆粒層に特異的に発現しているが、それらの生体内での役割はまだ不明な点が多い。

皮膚恒常性におけるDMKN- β/γ の制御機構



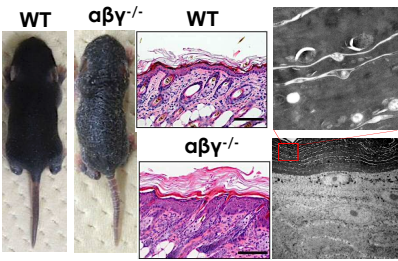
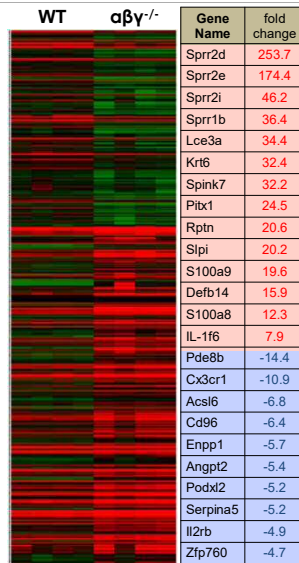
DMKNは、ERKシグナルの抑制、caspaseの誘導、ELR陽性CXCケモカインの抑制などにより、角化細胞の増殖を抑制することで終末角化へ誘導し、好中球の遊走を抑制する。

- ① DMKN β/γ の発現誘導
- ② ERKシグナル系のリン酸化の抑制
- ③ IL-1 β により誘導されるELR⁺CXCケモカインの抑制

Higashi K, et al. FEBS Lett. 2012; 584: 2300-5.

DMKN 欠損マウスの皮膚表現型

我々が作製したDMKN- $\alpha\beta\gamma^{-/-}$ マウスは生後1週後に全身に鱗屑、深い皮皺を生じた。組織学的には角層、表皮の肥厚、透過電子顕微鏡では角層内に層板顆粒と脂肪滴が残存していた。背部皮膚の遺伝子発現をマイクロアレイで網羅的に解析すると、*spr2* や *lce3* などの cornified envelope 形成に関与する遺伝子や *S100A8*, *defencin* などの抗菌ペプチドの発現が大きく亢進していた。これらの遺伝子発現ターンは先天性魚鱗癬や乾癬で見られるパターンと類似していた。



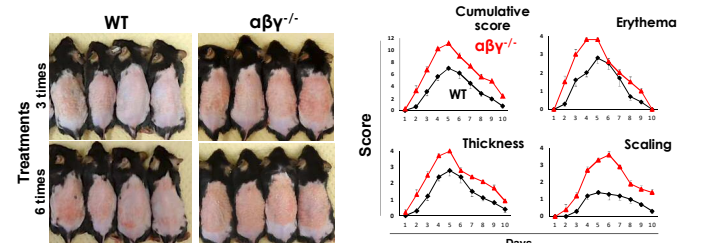
目的・方法

DMKNは尋常性乾癬をはじめとしたアトピー性皮膚炎や接触性皮膚炎などの皮膚炎症性疾患において、上記に示した機序を介した抗炎症作用により皮膚恒常性の維持に関与している可能性がある。そこで、DMKN欠損マウスに各種の皮膚炎モデルを誘導し、野生型と表現型を比較した。さらにヒトの炎症性皮膚疾患における皮膚病変部でのDMKNの発現を免疫組織学的に検討し、血清中DMKN濃度をELISA法により測定して臨床症状との関連を解析した。

結果

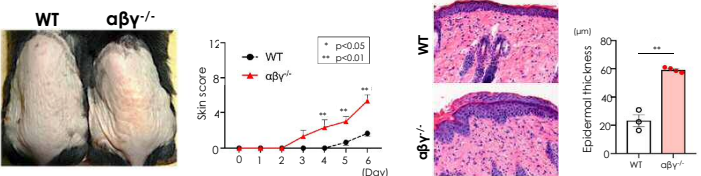
イミキモド反復塗布による乾癬様皮膚炎

イミキモド連日塗布により乾癬様皮膚炎を誘導すると、DMKN- $\alpha\beta\gamma^{-/-}$ マウスではより早期から紅斑、浸潤、鱗屑で評価する皮膚炎スコアが有意に増悪した。病態の形成に重要であるTNF- α , IL-12, IL-17, IL-23などのサイトカインや、CXCL1, 2などのELR⁺CXCケモカインの発現が有意に更新していた。



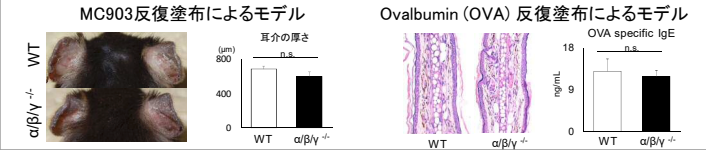
IL-23リコンビナントタンパク皮下投与による乾癬様皮膚炎

IL-23リコンビナントタンパクの皮下投与による乾癬様皮膚炎モデルにおいても、以下のデータのようにDMKN- $\alpha\beta\gamma^{-/-}$ マウスで皮膚炎スコアや表皮肥厚の増悪がみられた。



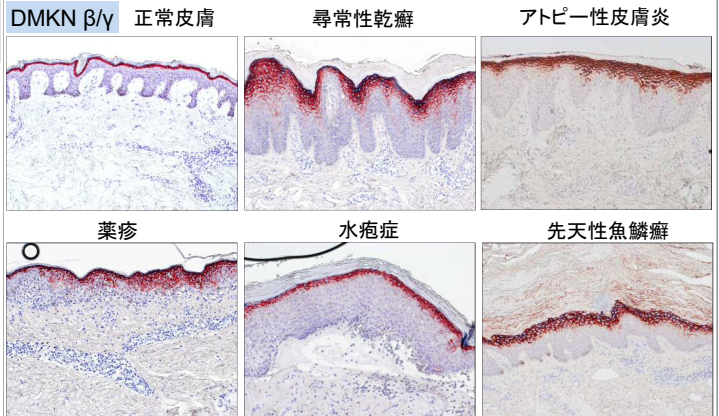
アトピー性皮膚炎モデル

2種類の、アトピー性皮膚炎モデルでは皮膚表現型に差は見られなかった。



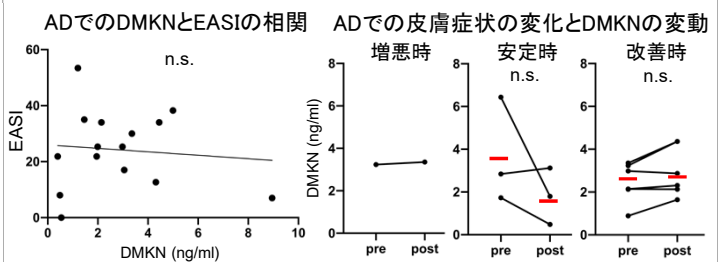
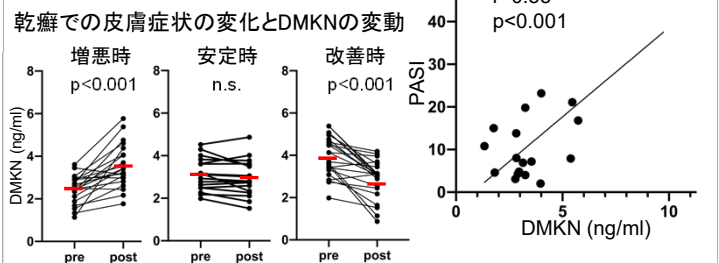
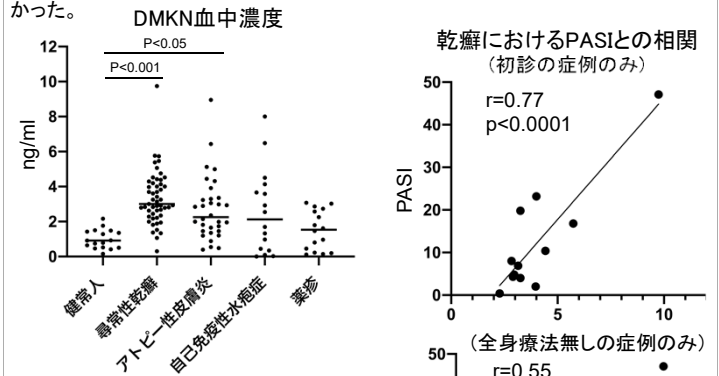
皮膚疾患でのDMKN- β/γ の発現

尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎、薬疹、自己免疫性水疱症など表皮の炎症を伴う疾患群においては、病変部皮膚のDMKNの発現が亢進していた。
(※DMKN α のみを認識する抗体はなく、 β/γ を認識する抗体を用いた検討)



DMKNの皮膚疾患における血中濃度の検討

尋常性乾癬やアトピー性皮膚炎 (AD) では健康者に比べてDMKNの血清中濃度は有意に増加していた。PVでは、初診や全身治療無しの症例では皮膚炎スコア (PASI) とDMKN濃度に相関がみられ、皮膚症状の改善・増悪にともないDMKN濃度が変動した。ADでは皮膚スコア (EASI) や症状の変化とDMKN濃度の間に有意な相関は認めなかった。



結論

DMKN欠損マウスの表現型や疾患モデルの検討、および患者血清中の濃度と臨床症状との相関などから、DMKNは乾癬の病態の制御に作用し、重症度や活動性を反映する血清のマーカーとしても有用な可能性が示唆された。

発表に関するCOI: なし