

抄 録

第5回中国研究皮膚科セミナー

日時：平成21年11月28日（土）16：30～19：15
 平成21年11月29日（日）8：30～10：20
 場所：ホテルオークラ岡山 別館1階「瑞光の間」
 共催：中国研究皮膚科セミナー
 協和発酵キリン株式会社

研究発表1

専長 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野
 教授 武藤正彦 先生
 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学
 教授 岩月啓氏 先生

1. アレルギー疾患と汗アレルギー

広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学
 ○信藤 肇, 秀 道広

アトピー性皮膚炎患者ならびにコリン性蕁麻疹患者は、汗ないし発汗刺激により症状が悪化または誘発される。我々は自己汗による皮内テストまたは精製汗抗原を用いたヒスタミン遊離試験により、これらの疾患の7-8割の患者が汗に対する過敏性を示すことを報告してきた。

さらに、患者血清中の汗抗原特異的自己抗体を検出する方法として、精製汗抗原を患者血清と混合した後、別のアトピー性皮膚炎患者好塩基球と反応させ、未処理の汗抗原によるヒスタミン遊離量との違いを測定した。患者血清では濃度依存性にヒスタミン遊離中和活性が認められ、多くの場合その程度は汗抗原による患者自身の好塩基球からのヒスタミン遊離能と符号した。さらに一部の患者血清では、抗ヒトIgEカラムによりIgEを除去することで、汗抗原に対する中和活性が消失することを証明した。

また、10歳以下の小児アトピー性皮膚炎患者を対象に末梢好塩基球を用いたヒスタミン遊離試験を行ったところ、82例中36例（43.9%）の患児が精製汗抗原に反応し、その割合は臨床的重症度が増すほど

高い傾向にあった。

最後にアトピー性皮膚炎患者のスキンケアを補完するため精製汗抗原を非活性化する天然物質を探索し、タンニン酸に特にその作用が強いことを見出した。そこでタンニン酸をあがり湯やスプレー製剤に配合したスキンケア製剤を作製し、アトピー性皮膚炎患者の様々な場面におけるかゆみに対する有用性について検討した。タンニン酸を配合したスキンケア製剤は、アトピー性皮膚炎のかゆみの改善に有効であった。

2. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーの抗原解析

島根大学医学部皮膚科学

○千貫祐子, 高橋 仁, 新原寛之,
 チョウ・ゾウ・ヘイン, 森田栄伸

食物依存性運動誘発アナフィラキシー（FDEIA）は、原因食品を摂取した後運動などの二次的要因が加わることによって発症する食物アレルギーである。わが国では小麦によるものの頻度が高いことが知られている。

①目的

近年、アスピリン前投与による抗原負荷でFDEIAの症状が誘発されることが報告されているが、その誘発機序を明らかにするために、誘発試験時の血中抗原解析を行った。

②対象と方法

《患者群》当科受診患者の病歴から、小麦によるFDEIAが疑われた症例のうち、負荷試験を行い症状を誘発しえた4例を対象とした。小麦単独負荷、アスピリン単独負荷、アスピリン前投与+小麦負荷を行い、誘発試験時の血中グリアジンを高感度ELISA法にて測定した。

《健常人群》過去に食物アレルギーの既往のない6人の健康成人を対象とした。小麦単独負荷、アスピリン単独負荷、アスピリン前投与+小麦負荷、小麦負荷+運動負荷、ミソプロストールとアスピリン前投与+小麦負荷、ミソプロストール前投与+小麦負荷+運動負荷を行い、負荷前後の血中グリアジン濃度を高感度ELISA法にて計時的に測定した。

③結果

《患者群》4症例ともアスピリン前投与後に小麦を

負荷して症状を誘発しえた時に、血中グリアジン濃度の上昇を認めた。この結果は、アスピリンの服用が原因抗原の吸収を促進させることにより、アレルギー症状を誘発することを示唆している。

《健常人群》6症例とも、小麦単独負荷では血中グリアジン濃度の上昇はほとんどみられなかったが、アスピリン前投与あるいは運動負荷を組み合わせることによってグリアジン濃度の上昇を認めた。また、ミソプロストール前投与を追加することにより、血中グリアジン濃度の低下を認めた。この結果は、腸管における抗原吸収に、プロスタグランジンが関与していることを示唆している。

3. 低補体血症を伴う蕁麻疹様血管炎の1例

川崎医科大学皮膚科,

広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学¹⁾

○藤本 亘, 笹岡俊輔, 松浦浩徳, 秀 道広¹⁾

31歳, 女性。2005年10月頃から蕁麻疹が出現するようになり近医にてステロイド内服にて治療するも完治せず2006年2月当科を紹介され受診。初診時, 眼球結膜の充血, 両手~前腕, 腰部に浮腫性紅斑を認めた。血算, 生化学には特記すべき異常を認めず, 抗核抗体は21.6と弱陽性であるが特異抗体は全て陰性でC3 26.7mg/dL, C4 3.7mg/dL, CH50<10 U/mLと低補体血症があり, C1 inactivatorは正常であったがC1q結合免疫複合体39.8 (N<3.0) μ g/mL, 抗C1q抗体陽性。病変部皮膚の生検組織では血管周囲への多核白血球浸潤がみられ, DIFで血管壁, 基底膜部にIgG, C3, C1qの沈着を認めた。低補体血症を伴う蕁麻疹様血管炎と診断し, 少量のステロイド薬, DDS内服で治療開始したが次第に治療抵抗性となり, ステロイドパルス療法は無効, メシル酸ナファモスタットは持続点滴中に限り膨疹を抑制でき, 現在, ミコフェノール酸モフェチル内服にて寛解を得ている。

研究発表2

座長 川崎医科大学皮膚科 教授 藤本 亘 先生
 広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学
 教授 秀 道広 先生

4. 二酸化チタンナノ粒子の皮膚曝露による形態学的影響の評価

鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学

○足立孝司, 山田七子, 山元 修

我々は, 工業用ナノ粒子の皮膚への影響を検討している。経皮曝露による二酸化チタン (TiO₂) ナノ粒子の単回曝露後の局在や形態学的変化についての研究を行った。

ラットの背部皮膚15cm² (5×3 cm) に4 mg/cm² の10wt% TiO₂含有エマルジョンとコントロールエマルジョンを外用した。曝露4時間後の皮膚を採取し, 光学顕微鏡 (光顕) および透過型ならびに走査型電子顕微鏡 (透過ならびに走査電顕) による観察分析を行った。免疫組織化学的染色を行い, 表皮細胞の対象抗原の局在の変化を観察し, さらにアポトーシス細胞の検討も行った。テープストリッピング法を用いて, 皮膚表面の粒子の分布についての観察分析を行った。また, fluoresceine isothiocyanate (FITC) 標識した10wt% TiO₂含有エマルジョンも作製し, 共焦点レーザー顕微鏡による観察を行った。

光顕的にTiO₂曝露群で黄褐色の粒状物質が毛包間表皮角質層上層ならびに毛包漏斗部角質層に局在していた。表皮や毛包の生細胞領域への侵入はみられなかった。表皮の顆粒層~基底層の厚さに変化はなかった。表皮, 毛包, 真皮に明らかな病理組織学的変化はみられなかった。また免疫組織化学的に曝露群とコントロール群の間に明らかな相違はなかった。共焦点レーザー顕微鏡にて角質層上層と毛包漏斗部に蛍光信号がみられたが, 表皮, 毛包の生細胞領域や真皮に蛍光はみられなかった。

透過電顕では, TiO₂曝露群すべての角質層上層と一部の毛包漏斗部に電子密な微細顆粒状物質あるいはその凝集体が観察された。エネルギー分散型X線分析 (EDX) で, これらがチタンであることが確認された。角質層下層や顆粒層以下の表皮・毛包上皮の生細胞や真皮にチタン粒子は確認されなかった。細胞学的変化は確認されなかった。

走査電顕では粒状物質が全体に均一にみられ, EDX分析でチタンと確認された。テープストリッピング40回剥離 (中等度剥離) 後では粒状物質は毛包開口部およびその周囲にのみ分布し, チタンを検

出した。80回剥離（高度剥離）後では一部の毛包開口部にのみわずかに粒状物質がみられ、チタンを抽出した。

5. ヒトメラノーマ細胞株MeWoにおけるHSF1の役割の検討

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

○中村好貴, 根本 圭, 山口道也, 一宮 誠,
武藤正彦

熱ショック応答は、進化の過程で保存された普遍的な生体防御機構である。この応答を制御するのが熱ショック転写因子（Heat shock transcription factor 1; HSF1）である。HSF1は、構成的ならびに誘導性の熱ショック蛋白質（Heat shock protein; HSP）の発現を制御することで、温熱ストレスをはじめとする様々なストレスに対する耐性獲得に働いている。最近の研究から、HSF1は細胞内蛋白質ネットワークを調整することにより腫瘍形成を制御しており、癌の発生や維持において重要な役割を演じていることが報告されている。今回われわれは、ヒトメラノーマ細胞株MeWoにshRNA発現アデノウイルスを感染させ、HSF1をノックダウンさせた。HSF1をノックダウンしたMeWoは細胞増殖が低下したが、正常細胞であるケラチノサイト細胞株HaCatで同様にHSF1をノックダウンしても、細胞増殖は低下せず、癌であるMeWoにおいてHSF1が細胞増殖に重要な役割を演じていることが示唆された。さらに、HSF1をノックダウンしたMeWoでは、温熱ストレスに対する抵抗性が減弱していた。これらの結果より、HSF1は悪性黒色腫治療の有望なターゲットの1つであると考えられた。

6. 抗菌ペプチドLL-37は乾癬でTLR9の機能を増強し、IL-23の産生を誘導する

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学

○森実 真, 岩月啓氏

乾癬は特異的な表皮の増殖とT細胞および好中球の浸潤で特徴付けられる。乾癬病変の表皮で抗菌ペプチドLL-37の発現が増強されていることは以前よ

り知られていたがその詳細については解析されていなかった。今回我々は乾癬病変部位の表皮でToll様受容体（TLR）9が高発現し抗菌ペプチドLL-37と共発現していることを確認した。またLL-37で刺激した角化細胞をTLR9リガンドであるCpGで刺激すると著明にI型インターフェロンを誘導することがわかった。さらにLL-37は角化細胞においてIL-23の産生も誘導した。実際の乾癬病変部位の表皮でもI型インターフェロンとIL-23は高発現していた。形質細胞様樹状細胞においてはLL-37とCpGの複合体形成がI型インターフェロンの大量産生に重要とされているが、角化細胞におけるI型インターフェロンの誘導の機構はLL-37とCpGの複合体形成を必要とせず、形質細胞様樹状細胞における機構と異なることが示唆された。またIL-23産生の誘導はGタンパク質共役受容体の阻害剤または表皮成長因子受容体の阻害剤で抑制された。これらの所見から角化細胞は乾癬の微小環境において活性化され、病態形成に重要な因子を産生していることが示唆された。

学術情報提供

「ヒト抗体産生動物作成とヒト抗体医薬開発」

協和発酵キリン株式会社

フロンティア研究所長 石田 功

特別講演

座長 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学
教授 山元 修 先生

「病理学が語る癌」

福岡山王病院 恒吉正澄 先生

教育講演

座長 鳥根大学医学部皮膚科学

教授 森田栄伸 先生

「形態学へのいざない」

鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学

教授 山元 修 先生