

皮膚免疫関連疾患に関わる新規脂質代謝関連分子の探索

住田隼一

東京大学大学院医学系研究科 皮膚科

【研究の背景】

Phospholipase A2 (PLA2)は、生体膜の主成分であるグリセロリン脂質を分解し、遊離脂肪酸とリゾリン脂質を産生する酵素群の総称である。皮膚免疫疾患、具体的には、全身性強皮症、乾癬、アトピー性皮膚炎などにおいて、これらの PLA2 酵素群を中心とした新たな脂質代謝関連分子の役割を探索すれば、新たな知見が得られると思ひ、本研究を立案した。

【目 的】

ヒト皮膚免疫関連疾患に関わる新たな脂質代謝関連分子を探索し、機能解析・機序解明を目指す。

【方 法】

◎臨床皮膚検体を用いた脂質関連酵素群の網羅的発現解析と疾患マーカーとの相関解析

本研究は倫理委員会の承認を受けている。患者の同意が得られた臨床皮膚凍結組織片から mRNA を抽出し、それをテンプレートとして、cDNA を調整した。real-time PCR 法にて各遺伝子の mRNA 発現量を病変部と非病変部あるいは健常皮膚とで比較することを網羅的に実施した。対象疾患は、アトピー性皮膚炎、尋常性乾癬、全身性強皮症など免疫関連皮膚疾患とした。

◎疾患マーカーとの相関解析

各疾患には、病態の特徴と関連のある合併症や疾患マーカーが存在する。例えば、アトピー性皮膚炎では、重症度を評価するマーカーとして、血清 TARC 値、血清 IgE 値など、全身性強皮症においては、抗トポイソメラーゼ I 抗体や抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体など自己抗体の種類が合併症の有無など臨床の特徴と密接に関連する。網羅的解析により得られた結果をもとに、各酵素がこれら疾患マーカーや合併症の有無と相関があるかについて検討を行った。

◎マウスを用いた *in vivo* 表現型解析

野生型にブレオマイシン誘発性強皮症モデル、卵白アルブミン反復塗布誘導アトピー性皮膚炎モデル、イミキモド誘発性乾癬様皮膚炎モデル等を実施し、上記の臨床で見られた発現変化が同様に見られるか確認した。同様の挙動を示した酵素については、一部遺伝子欠損マウスを入手し、野生型と KO マウスに疾患モデルを適応して、表現型に差がないかを検討した。

◎その他、上記の結果を踏まえて、*in vitro*、*ex vivo* による詳細なメカニズムの解析を行う。primary cell culture、あるいは cell line を用いて各種実験を一部実施しており、今後追加でさらなる検討を計画している。

【結 果】

◎臨床皮膚検体を用いた脂質関連酵素群の網羅的発現解析

網羅的解析の結果、疾患特異的に上昇/低下する脂質代謝関連遺伝子をリストアップした。特許の関係上、詳細にここでは記載できないが、例えばアトピー性皮膚炎、尋常性乾癬、全身性強皮症などの皮膚でそれぞれ特異的に上昇あるいは低下している酵素の情報が得られた。

◎疾患マーカーとの相関解析

上記で疾患特異的に発現変化が見られた酵素につき、各疾患の既存のマーカーとの相関について解析したところ、アトピー性皮膚炎であれば血清 TARC 値、全身性強皮症に関しては抗トポイソメラーゼ I 抗体で変化がみられる酵素を見出した。

◎マウスによる解析

注目しているある酵素の KO マウスでは、予備実験にて表皮肥厚、好酸球浸潤の増加、血清中 OVA 特異的 IgE 抗体価やリンパ球の IL-4 産生上昇といった AD に特徴的な病態が増悪する結果が得られている。

【考 察】

網羅的発現解析により、疾患特異的に皮膚病変部での発現変化がみられる酵素を複数発見され、既存の疾患マーカーとの相関や、遺伝子改変マウスを用いた解析でも有意な結果が得られている。本研究は順調に進行していると考えており、今後の研究継続による更なる発展が期待できると思われる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

臨床検体を用いた結果を踏まえていること、さらには一部マウスでの *in vivo* での結果も出ており、研究を継続すれば、結果は臨床応用や将来の創薬のための基盤構築となりえると考えられ、臨床的意義は高いと考えている。