

タイトル	Stratum corneum levels of calprotectin proteins S100A8/A9 correlate with disease activity in psoriasis patients
別タイトル	角質中のカルプロテクチンタンパク質S100A8/A9 は乾癬患者の疾患活動性と相関する
作成者（著者）	小林(松永), 由紀子
公開者	東邦大学
発行日	2022.03.16
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：樋口哲也 / タイトル：Stratum corneum levels of calprotectin proteins S100A8/A9 correlate with disease activity in psoriasis patients / 著者：Yukiko Matsunaga, Yuki Hashimoto, Akira Ishiko / 掲載誌：/巻号・発行年等：48(10): 1518 1525, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1019号
学位記番号	甲第698号
学位授与年月日	2022.03.16
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1111/1346 8138.16032
その他資源識別子	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346 8138.16032
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD36505397

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

小林（松永）由紀子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 698 号

学位申請者 : 小 林 (松永) 由 紀 子

学位論文 : Stratum corneum levels of calprotectin proteins S100A8/A9 correlate with disease activity in psoriasis patients

(角質中のカルプロテクチンタンパク質 S100A8/A9 は乾癬患者の疾患活動性と相関する)

著 者 : Yukiko Matsunaga, Yuki Hashimoto, Akira Ishiko

公 表 誌 : The Journal of dermatology
DOI: 10.1111/1346-8138.16032

論文内容の要旨 :

【背景と目的】

乾癬は厚い鱗屑を付す紅斑を主症状とする炎症性角化症で、日本国内での患者数は約 20 万人と推定されている。皮膚所見では表皮の炎症とターンオーバーの亢進を認め、発症すると QOL が著しく低下する。主な原因として免疫学的機序が挙げられ、IFN- α 、TNF- α 、IL-17、IL-23、IL-22 などの炎症性サイトカインによって表皮の異常な増殖・分化が惹起されることが明らかとなっている。臨床型は尋常性乾癬 (Psoriasis vulgaris: PsV)、乾癬性関節炎 (Psoriatic arthritis: PsA)、滴状乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の 5 型に分類され、重複あるいは移行するケースも多い。

乾癬の重症度の評価法として皮疹の程度、分布を点数化する PASI (Psoriasis area and severity index) スコアが汎用されているが、評価者間でばらつくため、正確な病勢評価法としての課題が残る。そこで乾癬の疾患活動性を簡便かつ鋭敏に反映するバイオマーカーの確立が臨床の場で待たれている。

S100A8/S100A9 は先行研究から乾癬の表皮で発現が著しく亢進し、乾癬の病態形成への深い関与が明らかになりつつある因子である。我々は角層が非侵襲で採取可能で他臓器の影響を受けにくい特性に着目し、角層 S100A8/A9 のバイオマーカーとしての有用性を検討する目的で本研究を行った。

【方法】

東邦大学医療センター大森病院皮膚科で乾癬と診断された53名のうち、PsV患者30名、PsA患者23名の患者を対象に、皮疹部および無疹部からテープストリッピングによって角層細胞を採取した。超音波処理によって角層細胞を破碎し、細胞に含まれる総タンパク1mg当たりのS100A8/A9、 β -defensin 2、IL-1 α をELISA法によって定量し、治療開始前後のPASIスコアと比較した。疾患対照としてアトピー性皮膚炎（Atopic dermatitis: AD）患者8名、健常対照として皮膚疾患のない5名をリクルートした。また、全ての症例で血清に含まれるS100A8/A9の発現量も定量し、病勢との相関を比較した。

【結果と考察】

健常人での角層S100A8/A9は $0.04 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{mg}$ とほぼ検出されなかったのに対し、AD患者の皮疹部では $5.1 \pm 2.5 \mu\text{g}/\text{mg}$ と軽度な上昇がみられた。乾癬患者の無疹部でも $2.9 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{mg}$ と軽度の上昇していたが、皮疹部角層では $53.5 \pm 9.0 \mu\text{g}/\text{mg}$ と著しく増加した。PsV患者とPsA患者間での角層S100A8/A9の発現量に有意差はなかったが、乾癬患者全体の角層S100A8/A9はPASIスコアと有意に正の相関が認められた。生物学的製剤の投与によって皮疹が消失（PASIスコア0）した患者では、治療開始前に高値を示した角層S100A8/A9は治療後にはほとんど検出されず、PASIスコアと密接に関係していることが示された。一方、治療による改善が不十分で、途中で皮疹の悪化がみられた症例ではPASIスコアの悪化に先行して角層S100A8/A9が増加したことから、治療経過の予測因子としても角層S100A8/A9が活用できる可能性が示唆された。

β -defensin 2は抗菌ペプチドの一種で、乾癬患者の角層で高発現していることが報告されている。角層 β -defensin 2量は増加が確認できたものの、PASIスコアとの相関はなかった。また、炎症反応に深く関わるIL-1 α の角層での発現量は患者によって値がばらつき、乾癬との関連性は見いだせなかった。また、血清S100A8/A9は乾癬患者とAD患者でいずれも健常人よりも増加していたが、疾病間での有意差はなかった。乾癬患者の血清S100A8/A9とPASIスコアには弱い相関がみられたが、PASIクリアにもかかわらず血清S100A8/A9が高値を示す患者が散見された。これらの患者はリウマチやアテローム性動脈硬化症などの炎症性疾患を併発しており、全身の炎症状態が血清S100A8/A9の増加に影響したと推測された。すなわち、血清よりも角層細胞の方が皮膚局所の炎症状態を鋭敏に測ることが可能であると考えられた。

【結論】

角層S100A8/A9は乾癬のPASIスコアリングを補完し、客観的で非侵襲的な病勢バイオマーカーとして有用である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 698 号	氏 名	小 林 (松永) 由 紀 子
学位審査担当者	主 査	樋 口 哲 也
	副 査	南 木 敏 宏
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	高 橋 啓
	副 査	内 藤 篤 彦
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>乾癬は厚い鱗屑を付す肥厚性紅斑を主症状とする炎症性角化症で、TNF-α、IL-17、IL-23、IL-22などを介する免疫学的機序により表皮が過剰に増殖した病変を形成する。乾癬の重症度の評価法として、紅斑、浸潤、落屑、範囲を点数化して合計したPASI (Psoriasis area and severity index) スコア(0-72点)が汎用されるが、評価者の主観によるばらつきが生じる。本研究ではテープストリッピングにより角層のS100A8/A9複合体(カルプロテクチン)をELISA法で測定定量し、乾癬の疾患活動性のバイオマーカーとなりうるか検討した。乾癬患者53名のうち、尋常性乾癬(PsV)30名、乾癬性関節炎(PsA)23名、アトピー性皮膚炎(AD)8名、健常対照5名を対象とした。乾癬患者皮疹部では角層S100A8/A9が著しく増加し、AD皮疹部では軽度の上昇のみで優位な差が見られた。乾癬患者無疹部でも軽度の上昇がみられたが、健常対照ではほとんど産生がみられなかった。PsV患者とPsA患者間での角層S100A8/A9の発現量に有意差はなかったが、乾癬患者全体の角層S100A8/A9はPASIスコアと有意に正の相関が認められた。生物学的製剤の投与によって皮疹が改善・消失すると、角質S100A8/A9は治療後には低下ないし検出限界以下となった。一方、治療による改善が不十分だった症例では、PASIスコアの悪化に先行して角層S100A8/A9が増加し治療経過の予測因子としても活用できる可能性も示唆された。</p> <p>学位審査会は2021年9月29日(水)18時より医学部本館3階の大学院講堂で行われた。審査委員4名出席、書面審査1名のもとで開催された。研究要旨発表の後、研究内容について審査委員との活発な質疑応答がなされた。病変部におけるS100A8/A9の産生細胞や部位、ADとの病態の違い、PASIスコアと相関する機序、テープストリッピングの採取部位や蛋白抽出手技、統計学的解析方法、治療反応性や治療予後との関連などについての質問がなされた。申請者は、それらすべてに対して適切かつ明確に回答した。以上より、本研究は侵襲の少ないテープストリッピングによる角質S100A8/A9の定量が、乾癬の活動性や治療結果・予測の評価に用いるバイオマーカーとなりうることを見出した優れた論文であり、臨床応用も期待できる有意義な研究と考えられ、審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。</p>		