

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

三津山信治より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 520 号

学位申請者 : 三 津 山 信 治

学位審査論文 : Subcutaneous adipose tissue adipokines are associated with the metabolic syndrome in psoriasis patients

(皮下脂肪組織におけるアディポカイン発現はメタボリック症候群と乾癬の病態生理に関与している)

著 者 : Shinji Mitsuyama, Tetsuya Higuchi, Fumihito Abe, Masaaki Kimura, Masami Yoshida, Akira Ishiko

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine 1(1):7-13, 2015

論文内容の要旨 :

【背景】乾癬はメタボリック症候群 (Metabolic syndrome : Mets) と関連し、乾癬と Mets は両者共にアディポカインの分泌変動と関わる。アディポカインは主に内臓脂肪から分泌されていることが示されているが、近年、皮下脂肪からもアディポカインが分泌されているという報告が相次いでいる。しかしながら、アディポカインの血中濃度と皮下脂肪組織からのアディポカインの遺伝子発現との関連性については、これまでに検討されていない。

【目的】皮下脂肪からのアディポカインの産生と乾癬や Mets との関連性について調べるために、乾癬群と対照群の血中アディポカイン濃度と皮下脂肪組織からのアディポカインの遺伝子発現について解析した。

【方法】尋常性乾癬患者 28 名と関節症性乾癬患者 1 名を乾癬群、乾癬以外の皮膚疾患治療患者 25 名を対照群とし、Mets の有無により 4 群に分けた。乾癬患者の治療の内訳は、27 名の乾癬患者と対照群では紫外線療法やシクロスポリン、メトトレキサート、レチノイド、ステロイド全身療法、抗 TNF- α 抗体や抗 IL-12/23 抗体などの生物学的製剤を用いた全身療法は施行していなかった。1 名の乾癬患者では抗 TNF- α 抗体にて、1 名の乾癬患者ではレチノイド (エトトレチネート) にて加療を受けていた。24 名の乾癬患者はステロイド外用剤やビタミン D3 外用剤による外用加療を受けており、5 名の乾癬患者は外用加療を受けていなかった。18 名の乾癬患者から皮膚生検時に皮下脂肪組織を採取した。皮下脂肪を採取した乾癬患者の治療の内訳は、16 名の乾癬患者では全身療法を受けていなかった。1 名の乾癬患者では抗 TNF- α 抗体にて、1 名の乾癬患者ではレチノイド (エトトレ

チネート)にて加療を受けていた。14名の乾癬患者は外用療法を受けており、4名の乾癬患者は外用加療を受けていなかった。外用療法を受けていた14名の乾癬患者では、生検部の外用加療を生検1週間以上前に中止してから生検を施行した。本研究は東邦大学医療センター佐倉病院の倫理委員会の承認を得ており、文書による同意を得た上で、生検や皮膚外科手術時の余剰皮下脂肪組織を採取し、解析を行った。乾癬患者群と対照群のTNF- α 、レプチン、アディポネクチン、IL-6の血中濃度を測定し、皮下脂肪組織からの遺伝子発現をリアルタイムPCR法を用いて測定した。

【結果】 乾癬の重症度、疾患活動性を判定するPsoriasis Area Severity Index score (PASI score)の平均値は、Metsを有しない乾癬群に比べ、MetSを有する乾癬群では有意差を持って高値であった。レプチンの血清濃度、皮下脂肪組織からの遺伝子発現は、Metsを有しない乾癬群に比べ、MetSを有する乾癬群で高かった。皮下脂肪組織からのIL-6遺伝子発現は、Metsの有無によりグループ分けを行わず、対照群全体と乾癬群全体と比較すると、対照群に比べ乾癬群で低下していた。採取した対照群と乾癬群の皮下脂肪組織の病理組織所見では、炎症細胞浸潤等の病理組織学的な変化は認められなかった。

【考察】 これまでに、血中レプチン濃度は肥満症患者にて上昇し、body mass index (BMI)、体脂肪率、乾癬におけるPASI scoreと相関することが報告されている。また、レプチンの遺伝子発現は、内臓脂肪に比べ皮下脂肪からの発現が高かったということが報告されている。こうした報告と本研究結果からは、Metsを有する乾癬患者では皮下脂肪組織からのレプチン産生が増加し、皮下脂肪組織から産生されたレプチンが血中レプチンの一部となっている可能性が示唆された。レプチンは炎症や免疫反応、表皮細胞の増殖作用など様々な作用を有することが報告されており、こうした作用を通して、皮下脂肪組織から産生されたレプチンが乾癬の重症化や病態生理と関連している可能性が示唆された。本研究では、皮下脂肪組織からのIL-6遺伝子発現は、対照群に比べ乾癬群で低下していた。IL-6は多彩な作用を有し、炎症亢進作用と抗炎症作用を併せ持つことが知られている。もし、IL-6が乾癬の病態の中心的な作用を有しているとするれば、乾癬で抗IL-6抗体を使用すると、乾癬の改善効果が期待できると予想されるが、実際に抗IL-6抗体を乾癬に使用しても効果はみられない。また、関節リウマチや成人スティル病などの治療において抗IL-6抗体をすると、乾癬皮疹が出現したり悪化したりすることが報告されている。こうした報告から、IL-6は必ずしも乾癬の病態悪化と関連しているわけではなく、皮下脂肪からのIL-6の発現低下が乾癬の病態と関連している可能性が示唆された。

【結語】 乾癬患者の皮下脂肪組織では、MetSを有する乾癬群ではレプチンの遺伝子発現が増加し、乾癬群全体ではIL-6の遺伝子発現が減少していた。本研究結果から、乾癬の活動性と皮下脂肪組織からのアディポカインの発現、Metsの間に関連性が認められることが明らかになった。皮下脂肪組織におけるアディポカイン発現が、メタボリック症候群と乾癬の病態生理に関与していることが示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 520 号	氏 名	三 津 山 信 治
学位審査担当者	主 査	向 井 秀 樹
	副 査	川 合 眞 一
	副 査	弘 世 貴 久
	副 査	龍 野 一 郎
	副 査	武 城 英 明
<p>学位審査論文の審査結果の要旨 :</p> <p>本邦における尋常性乾癬患者数は、戦後の食生活の欧米化に伴い急増している。慢性かつ難治性の乾癬の発症要因として、メタボリック症候群 (Mets) や肥満との関連が示唆され、内臓脂肪から分泌されているアディポカインの作用が注目されている。近年、皮下脂肪からもアディポカインが分泌されているとの報告があるが、アディポカインの血中濃度と皮下脂肪組織の遺伝子発現との関連は検討されていない。乾癬群 29 名と乾癬以外の皮膚疾患群 25 名を対照群とし、Mets の有無により 4 群に分け、TNF-α、レプチン、アディポネクチン、IL-6 の血中濃度と、皮下脂肪組織からの遺伝子発現をリアルタイム PCR 法で測定。乾癬の重症度をみる PASI score やレプチンの血清濃度、皮下脂肪組織からの遺伝子発現は、Mets を有しない乾癬群に比べ、Mets を有する乾癬群では有意に高かった。皮下脂肪組織からの IL-6 遺伝子発現は、対照群に比べ乾癬群で低下した。血中レプチン濃度は肥満症患者にて上昇し、BMI、体脂肪率、乾癬の PASI score と相関する。レプチンの遺伝子発現は、内臓脂肪に比べ皮下脂肪からの発現が高いという報告がある。Mets を有する乾癬患者では皮下脂肪組織からのレプチン産生が増加し、血中レプチン値の一部となっている可能性がある。レプチンは炎症や免疫反応、表皮細胞の増殖作用など様々な作用を有しており、皮下脂肪組織から産生されたレプチンが乾癬の重症化や病態生理と関連している可能性が示唆される。皮下脂肪組織からの IL-6 遺伝子発現は、対照群に比べ乾癬群で低下していた。IL-6 は炎症亢進作用と抗炎症作用を併せ持つ。乾癬で抗 IL-6 抗体を使用しても効果はみられず、関節リウマチなどに抗 IL-6 抗体で治療をすると、乾癬皮疹が出現したり悪化したりする。従って、皮下脂肪からの IL-6 の発現低下は乾癬の病態と関連しているが、必ずしも乾癬の悪化とは繋がらない。</p> <p>本研究により、乾癬の活動性と皮下脂肪組織からのアディポカインの発現、Mets との間には関連性が認められる。また、皮下脂肪組織におけるアディポカイン発現が、メタボリック症候群と乾癬の病態生理に関与していることが示唆された。</p> <p>学位審査会において学位申請者の発表後に活発な質疑応答が行われた。代表的な質問を以下に示す。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 内臓脂肪以外に皮下脂肪でも正常者に比し、明らかにアディポカインの遺伝子発現が異なるという新事実が本研究で明らかになった。この違いは乾癬の病変の有無によって異なるのか？ 2. 血清レプチン値は、乾癬の重症度と相関するのか？ 3. 乾癬の発症が先なのか、それとも Mets が先なのか？ 4. 皮下脂肪におけるレプチン産生が乾癬の病態にどのような経路で作用すると考えているのか？ 5. 対照群が様々な疾患があり、多様な病態の影響が考えられる I 群として扱ってよいのか？ 6. すべての疾患を Mets の有無で 2 群に分けると、一般に言われている Mets の変化に近い。乾癬の特徴ではなく Mets そのものではないのか？ 7. 血清アディポカイン濃度の検討では、Mets は乾癬に多く対照群は少ない。血清濃度と脂肪組織の発現実験を一緒に考案してよいのか？ <p>など多数の質問が出されたが、申請者は審査担当者からのすべての質問、確認事項を的確に回答した。</p> <p>以上のように得られた知見は、皮下脂肪組織から産生されたアディポカインが、乾癬の病態に関与していることを初めて示唆した論文であり、学位に値する内容であると判断した。</p>		