

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

松浦 哲彦

専攻分野：皮膚科学

コース：

指導教授：相馬 良直

主論文の題目：

**Serum Peptides as Putative Modulators of
Inflammation in Psoriasis**

(乾癬の炎症を調節する因子としての血清ペプチド)

共著者：Masaaki Sato, Kouhei Nagai, Toshiyuki Sato,
Mitsumi Arito, Kazuki Omoteyama, Naoya Suematsu,
Kazuki Okamoto, Tomohiro Kato, Yoshinao Soma,
Manae S. Kurokawa

緒言

乾癬は、皮膚を主座とする慢性炎症性多臓器疾患である。乾癬で最も頻度の高い型は尋常性乾癬(psoriasis vulgaris, PV)であり、全体の約90%を占める。PV では皮膚炎の他、関節炎(乾癬性関節炎、psoriatic arthritis, PsA)、メタボリックシンドローム、心臓血管障害、うつ病、及び癌などを合併することがある。乾癬の詳細な病態は、未だ完全には解明されていない。

我々は、PV 及びPsA 患者血清と、対照としてアトピー性皮膚炎(atopic dermatitis, AD)患者及び健常者(healthy control, HC)の血清を用い、乾癬の病態に関連する新規ペプチドの同定を試みた。

方法・対象

PV 24 例、PsA 10 例、AD 14 例、HC 23 例より、文書による同意のもと血清を採取した。PV 24 例を Psoriatic Area and Severity Index (PASI)により、軽症(mild PV, mPV; PASI \leq 10; n=18)、重症から中等症(severe to moderate PV, sPV; PASI $>$ 10; n=6)の 2 群に分けた。

血清より弱陽イオン交換にてペプチドを抽出し、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析で網羅的にペプチドを定量した。PV+PsA 群と HC 群、PV+PsA 群と AD 群、PV 群と PsA 群、sPV 群と mPV 群において個々のペプチドのイオン強度差を算出し、両群間で差の大きいペプチドの同定を試みた。一部の同定ペプチドを合成して、皮膚微小血管内皮細胞(dermal microvascular endothelial cells, dMVECs)及び角化細胞に添加した。培養上清のサイトカインアレイを行い、ペプチド添加で増減した液性因子を ELISA にて定量した。

ペプチドイオン強度差を Student の *t* 検定、ペプチドイオン強度と臨床項目の相関を Spearman 順位相関係数を用い計算した。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認(794 号)を得て行われた。

結果

計 93 個のペプチドを検出した。PV+PsA 群と HC 群、PV+PsA 群と AD 群、PV 群と PsA 群、sPV 群と mPV 群の間で、1.2 倍以上のイオン強度差を示したペプチドは各々 24 個、20 個、23 個、2 個であった($p < 0.05$)。上記 4 比較で 1.5 倍以上のイオン強度差を示した 27 個のうち、13 個を同定した。それらの親蛋白質は、凝固因子(fibrinogen α , FIBA)、皮膚の恒常性維持に関与する蛋白質(filaggrin, FLG、他)及び細胞骨格に関連する蛋白質を含んでいた。PV+PsA 群で HC 群や AD 群に比較し、イオン強度が上昇していた 2 つのペプチド、即ち FIBA 由来で 1462m/z の翻訳後修飾を受けていない fibrinopeptide A-des-alanine (FPAdA) と FLG 由来で 1977m/z の翻訳後修飾を受けた FLG₂₀₉₉₋₂₁₁₈, Q₂₀₉₉pE, Q₂₁₁₅E (FLG-pEE)

を用い皮膚細胞を刺激したところ、FPAdA は対照のペプチドと比較し、dMVECs からの growth-regulated oncogene α (GRO α) の分泌を有意に増加させ (280.9 \pm 7.3 pg/mL vs. 229.6 \pm 5.0 pg/mL, $p < 0.001$)、角化細胞からの lipocalin-2 の分泌を有意に減少させた (273 \pm 13 pg/mL vs. 350 \pm 10 pg/mL; $p < 0.01$)。FLG-pEE は対照ペプチドと比較し、dMVECs からの GRO α 、interleukin-8 (IL-8)、及び monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) の分泌を有意に減少させた (GRO α , 844.3 \pm 47.5 pg/mL vs. 1038.5 \pm 96.9 pg/mL; IL-8, 2240.1 \pm 172.6 pg/mL vs. 3221.8 \pm 523.7 pg/mL; MCP-1, 4057.8 \pm 157.2 pg/mL vs. 4619.1 \pm 213.4 pg/mL; 全て $p < 0.05$)。

考察

乾癬の血清ペプチドプロファイルは HC や AD のそれとは異なっており、乾癬の病態に関与するペプチドが含まれると考えられた。ペプチドプロファイルは PV と PsA 間、sPV と mPV 間でも異なっており、これらの群間でイオン強度の異なるペプチドは、関節炎の発症や乾癬の重症度に関与することが考えられた。

FLG-pEE は dMVECs からの GRO α と IL-8、及び MCP-1 の分泌を減少させ、乾癬における好中球や T 細胞、及びマクロファージによる炎症を減弱させる可能性を示した。一方、FPAdA は dMVECs からの GRO α の分泌を増加させ、好中球による炎症を悪化させる可能性を示した。Lipocalin-2 は、乾癬の皮膚で発現が亢進している抗菌蛋白であり、乾癬の病因に関連することが知られている。FPAdA は角化細胞からの lipocalin-2 分泌を減少させ、この点では炎症を軽減する可能性が考えられた。

結論

血清ペプチドの一部は乾癬の病態に関与し、炎症性ケモカイン及び抗菌蛋白の分泌に影響を及ぼすことが示唆された。このような血清ペプチドは、乾癬の治療標的となる可能性が示された。

