

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：中島 香緒里

専攻分野：皮膚科学

指導教授：門野 岳史

主論文の題目：

Decreased CXCL14 Expression in Psoriasis Recovered by Narrow - band Ultraviolet B Therapy

(尋常性乾癬における CXCL14 は、ナローバンド UVB 療法によって回復する)

共著者：

Tomomitsu Miyagaki, Miho Tanaka, Reo Komaki, Tatsuro Okano, Sora Takeuchi, Hidenori Watabe, Takafumi Kadono.

緒言

CXCL14 は、上皮をはじめ様々な正常組織に発現している CXC ケモカインのひとつであり、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、樹状細胞を遊走する。一方で、CXCL14 は CXCR4 と結合・内在化することによって、CXCL12-CXCR4 の相互作用を抑制し、炎症、血管新生を抑制する作用も有している。乾癬は多くのケモカインが重要な役割を果たす慢性炎症性の皮膚疾患であり、CXCL12-CXCR4 の相互作用も乾癬の皮膚炎や炎症性血管新生に寄与していると考えられている。一方で、CXCL12-CXCR4 の相互作用に影響を及ぼす CXCL14 の乾癬における発現についての報告はない。今回我々は CXCL14 の尋常性乾癬における発現を皮膚生検検体、

血清および培養表皮角化細胞の紫外線照射実験を用いて検討した。

方法・対象

尋常性乾癬患者および健常対照被検者からインフォームドコンセントを得たうえで、診察時の皮膚症状、血液検査の残血清および皮膚生検時に採取された皮膚切片を使用した。皮膚症状の重症度は Psoriasis Area and Severity Index (PASI) スコアを用いた。免疫染色を用いて表皮角化細胞における CXCL14 の発現を評価し、ELISA 法を用いて血清 CXCL14 濃度を測定した。乾癬に対する治療が CXCL14 発現に及ぼす影響を検討するため、乾癬の主な治療法である生物学的製剤、経口全身療法、ナローバンド UVB (nbUVB) 療法を受けた患者の血清 CXCL14 値を比較した。また、nbUVB 療法が表皮角化細胞の CXCL14 発現に及ぼす影響を評価するために、表皮角化細胞の不活化細胞株である HaCaT 細胞に 312nm の UVB 照射を行い、リアルタイム PCR 法を用いて UVB 照射前、照射 3 時間後および 6 時間後に CXCL14 の mRNA 発現量を測定した。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認番号 5970 号、5666 号)の承認を得たものである。統計は Mann-Whitney の U 検定と Spearman の順位相関係数を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

結果

免疫染色では乾癬患者の表皮角化細胞の CXCL14 発現量は、健常者に比べて有意に低下していた($P < 0.01$)。

次に、乾癬患者と健常者の血清 CXCL14 濃度を ELISA 法で測定した。未治療または局所治療のみで加療されていた乾癬患者の血清 CXCL14 濃度は健常者より低い傾向であったが、統計学的な有意差は認められなか

った。一方で、血清 CXCL14 濃度は乾癬患者の PASI スコアと有意な負の相関を示した ($P < 0.05$, $R = -0.407$)。

治療による血清 CXCL14 濃度の比較では、nbUVB 療法を受けた患者の血清 CXCL14 濃度は生物学的製剤や経口全身療法を受けた患者よりも有意に高かった ($P < 0.01$)。

上記の結果より、我々は UVB 照射が表皮角化細胞において CXCL14 発現を誘導すると仮定した。そこで、UVB を照射した HaCaT 細胞における CXCL14 発現を調べたところ、非照射細胞と比較して、UVB 照射 6 時間後に CXCL14 の mRNA の発現が有意に増加していた ($P < 0.01$)。

考察

本研究によって、乾癬皮膚では表皮角化細胞における CXCL14 発現が健常者と比較して有意に低下していることが示された。また、乾癬患者では血清 CXCL14 濃度が病勢マーカーである PASI スコアと有意な逆相関が見られた。一方、乾癬患者の血清 CXCL14 濃度は健常者と比較して低下している傾向にあったが、統計学的有意差は示されなかった。今回我々は乾癬患者の非病変皮膚や皮膚以外の細胞における CXCL14 発現を検討していないが、これらの非病変部の細胞では CXCL14 産生能が維持され、総量としての血清 CXCL14 濃度では、乾癬患者と健常者の間に統計学的有意差がみられなかった可能性が考えられた。

次に、乾癬治療が CXCL14 発現に及ぼす影響を検討したところ、nbUVB 治療を受けた患者では、生物学的製剤や経口全身療法を受けた患者に比べ、血清 CXCL14 濃度が上昇していた。さらに、UVB 照射は HaCaT 細胞

における CXCL14 発現を増加させた。nbUVB 療法は乾癬を含む炎症性皮膚疾患に広く用いられており、その効果は T 細胞のアポトーシス誘導と免疫抑制に関与するサイトカイン合成によるものと考えられているが、今回の結果から、表皮角化細胞における CXCL14 発現の増加が乾癬に対する nbUVB 療法の治療効果に寄与している可能性が示唆された。

結論

CXCL14 の発現低下が乾癬の発症に関与している可能性が考えられた。さらに、CXCL14 発現を増加させることが乾癬の治療選択肢となりえること、乾癬における nbUVB 療法の作用機序の 1 つは、CXCL14 発現の増加による可能性が示唆された。