

承認済み)。

- 1) 手掌部水疱内容物を採取し、汗抗菌ペプチドの cathelicidin (hCAP-18/LL37) 及び dermcidin の発現を調べた。cathelicidin は好中球内顆粒及び炎症状態のケラチノサイトから発現されることが知られているため、膿疱中及び末梢血中の顆粒球内 mRNA 発現量の検索と皮膚生検サンプルを用いて病理組織学的並びに免疫組織化学的に検索を施行した。
- 2) LL37 は自己 DNA と結合して plasmacytoid DC (pDC) の TLR9 に対する ligand として機能し、pDC の活性化や IFN- α 産生を引き起こす (Lande, R. et al. Nature 2007) ことを踏まえて、掌蹠膿疱症における TLR9 の局所における関与を検索するため、免疫組織化学及び qRT-PCR による検討を行った。
- 3) Sweden の共同研究グループより表皮内汗管内及び汗管周囲に Langerhans cell 及び Th17 細胞の有意な浸潤が認められるという報告 (Hagforsen E. et al. BJD 2010) を受けて、掌蹠外病変を生じた患者を対象に、血清中の cytokine profile を検索し、Th17 関連 cytokine と掌蹠外病変形成との関連について検討した。

14) 掌蹠膿疱症発症メカニズムの解明 (及び治療法の開発)

研究代表者 村上 正基

【研究目的】

掌蹠膿疱症は手掌・足底に生じる無菌性膿疱を主徴とする慢性・再発性・難治性皮膚疾患である。1958年に本邦で本疾患概念が受け入れられ、以後今日まで多数の報告がなされているものの、未だ本疾患の本態・原因については明らかではない。病巣感染説 (扁桃起源説)・金属アレルギー説などが報告されているが、これらの原因と推察される物質除去を行っても多数の再発患者が存在し、本疾患が一元的に説明できないことを示している。

特徴的臨床症状から本症の発症に表皮内汗管が関与していると仮定し、表皮内汗管をターゲットとした皮膚自然免疫機構の破綻が本疾患の発症機序に寄与するかどうかについて検討を行った。

【研究方法】

Informed consent を取得した掌蹠膿疱症患者 15 例を対象に各種実験を施行した (旭川医科大学倫理委員会

【結果・考察】

- 1) 水疱内容物を用いた cathelicidin, dermcidin に対する western blotting, dot blotting により両者の存在が確認された。さらにこの cathelicidin が水疱内に混在する好中球由来あるいは水疱周囲のケラチノサイト由来でないことは realtime PCR 及び免疫組織化学にて証明され、掌蹠膿疱症の水疱は表皮内汗管に発生することを世界で初めて示すことができた。この研究内容は後述する研究業績 (1)-1 に掲載された。
- 2) 水疱天蓋表皮サンプルを用いて TLR-9 の発現に関して RT-PCR にて mRNA の発現を確認した後、realtime PCR にて正常表皮と発現量に関する相対定量を行ったところ、病変部水疱天蓋表皮において発現量の増加が認められた。さらに免疫組織化学により、病変部表皮内で TLR9 発現が増強していることも確認され、本疾患の局所病態に自然免疫機構の関与が示唆された。現在、ほかの自然免疫機構の関与について追加検索中である。
- 3) 急性増悪にて掌蹠外病変を生じた患者血清を経

時的に採取し、Th17 関連 cytokine profile の検討を ELISA にて施行した。一過性の TNF-alpha の増加に引き続いて、IL-23, IL-17, IL-8 の増加が認められ、IFN- γ , IL-6 の増加は認められなかった。このことは、本症例の急性増悪因子として一過性の TNF- α 高値を引き起こすような病態が生じて psoriasiform eruption として掌蹠外病変を生じた可能性が示唆され、結果として尋常性乾癬類似の皮膚病変を呈しうることが判明した。しかしながら、その直接原因については検索した範囲内では同定するには至らなかった。この結果については現在 (1)-2 として論文投稿中である。

8-11, 2010.

【結 語】

掌蹠膿疱症の発症メカニズムの一部を、自然免疫学的見地から解明しうる可能性を見いだすことができた。これらの結果を基に、今後はさらに詳細な自然免疫系からみた掌蹠膿疱症の病態解析を進めて、治療法の開発へ発展させることを計画している。

【研究業績】

(1) Original publications

1. Murakami M, Ohtake T, Horibe Y, Ishida-Yamamoto A, Morhenn VB, Gallo RL. Acrosyringium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2010; 130(8):2010-2016.
2. Murakami M, Ishida-Yamamoto A, Honma M, Takahashi H, Iizuka H. Th17 cell-related cytokines are correlated with disease activity of extensive skin lesions in palmoplantar pustulosis (submitted and under review).

(2) Abstracts for international meetings

1. Murakami M, Ishida-Yamamoto A, Gallo RL, and Iizuka H. Palmoplantar pustulosis shows the disorganization of sweating. 34th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, Japan, Dec 4-9, 2009.
2. Murakami M, Ishida-Yamamoto A, Vera Morhenn, Gallo RL, and Iizuka H. Acrosyringium is a target of vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis (pustulosis Palmaris et plantaris). Concurrent Sessions on 40th Annual ESDR Meeting, Helsinki, Finland, Sep