



Evaluation of soluble cell adhesion molecules in atopic dermatitis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小出, まさよ メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1559

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 282号	学位授与年月日	平成10年 9月 4日
氏 名	小 出 まさよ		
論文題目	Evaluation of soluble cell adhesion molecules in atopic dermatitis (アトピー性皮膚炎患者血清中における可溶性細胞接着分子の評価)		

博士(医学) 小 出 まさよ

論文題目

Evaluation of soluble cell adhesion molecules in atopic dermatitis

(アトピー性皮膚炎患者血清中における可溶性細胞接着分子の評価)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

細胞間および細胞とマトリックス蛋白間の特異的な結合に関与する細胞接着分子群は細胞の増殖および分化、免疫応答、炎症反応、組織修復など多彩な生命活動に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。近年では、多くの接着分子においてその可溶性の分子が存在することが明らかとなり、悪性腫瘍、免疫、アレルギー性疾患、感染症など様々な疾患において体液中レベルの変化が報告されている。

〔目的〕

アトピー性皮膚炎における可溶性細胞接着分子の臨床的意義を検討するため、患者および健常人コントロール血清において可溶性 E-selectin (sE-selectin)、可溶性 vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1)、可溶性 intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) を測定し病態や病勢の指標となりうるか比較検討した。

〔患者ならびに方法〕

アトピー性皮膚炎21例および健常人16例の血清を対象とした。臨床症状の程度は掻痒と皮疹の程度とをスコア化し、スコア値5、6が重症、4以下を中軽症とした。この結果、重症11例、中軽症10例であった。患者性別は男性10例、女性11例、14歳から68歳(平均年齢25.9歳)で、健常人は男性6例、女性10例、23歳から44歳(平均年齢30.5歳)であった。このうち15例(重症9例、中軽症6例)においては症状の改善時にも採血を行い、臨床症状の程度と可溶性細胞接着分子の値の相関を検討した。可能な症例については血液一般検査、IgE値(RIST)、血沈、CRPを測定した。sE-selectinはBender社、sVCAM-1はBritish Bio-technology社、sICAM-1はT cell Diagnostics社の検査キットを用い、いずれもsandwich ELISA法で測定した。検索はすべてtriplicateで行った。

〔結果〕

重症のアトピー性皮膚炎患者ではいずれの可溶性細胞接着分子も有意に上昇していた。sE-selectinは重症患者での上昇が顕著であるにもかかわらず、中軽症での上昇は認められなかった。sVCAM-1は重症、中軽症とも上昇していた。sICAM-1は重症のみで有意に上昇をした。sE-selectinの値は臨床症状のスコア、IgE値、好酸球数と正の相関を示した。sVCAM-1は末梢血中単球数と正の相関を示していた。sE-selectinとsVCAM-1は臨床症状の改善に伴い、有意に減少した。sICAM-1では、臨床症状の改善に伴う有意の減少を認めなかった。

〔考察〕

体液中の可溶性細胞接着分子は多くの疾患において健常人とくらべ上昇することが報告されている。

今回のわれわれの検索でも、重症のアトピー性皮膚炎群ではいずれの可溶性接着分子も有意に上昇し、中軽症患者群でもsVCAM-1では有意の上昇がみられた。

免疫グロブリンファミリーの接着分子が多様な細胞で生成されるのに対して、E-selectinは活性化された血管内皮細胞にのみ発現する。したがって、sE-selectinも比較的限られた疾患でのみ上昇することが考えられるが、実際にはエリテマトーデス、尋常性乾癬など数多くの疾患で上昇する。今回我々の検討でも、特に重症例では健常人と比べsE-selectinの顕著な上昇が認められ、重症度とも相関していた。また、sE-selectinはIgE値、好酸球数とも正の相関を示した。アトピー性皮膚炎では、病変部に浸潤する肥満細胞からのTNF- α や表皮細胞と単球由来のIL-1を介してE-selectinの発現を促し、これに伴いsE-selectinの産生が増強されていると考えられる。sVCAM-1に関しては重症、中軽症ともに上昇しており、病変部Th2細胞由来IL-4によるVCAM-1の発現増強とsVCAM-1の産生増加が考えられた。sICAM-1は過去の報告のように上昇が認められたが、その産生細胞の多彩さのためか病態との関連の評価は難しかった。

〔結論〕

血中sE-selectin値は症状の重症度と正に相関しかつ治療により血中レベルが低下することから、アトピー性皮膚炎の皮膚変化を最も的確に反映していると考えられる。一方sVCAM-1は重症度と相関はしなかったが治療により血中レベルは低下した。またsICAM-1は治療前後で血中レベルの減少が認められなかった。したがって、これら3つの可溶性細胞接着分子のうち、sE-selectinはアトピー性皮膚炎の病勢を知るうえで重要な指標になりうると考えた。

論文審査の結果の要旨

近年各種の細胞接着分子、およびそれぞれの可溶性分子が見いだされ、それらが細胞間接着や細胞と細胞外マトリックス蛋白間の接着を制御し、様々な疾患の病態を修飾することが明らかにされている。申請者はアトピー性皮膚炎(atopic dermatitis; AD)患者血清における接着分子、とくに可溶性分子の変化を解析し、その病態や経過との関連を検索することにより、その臨床的意義を解明しようとした。

審査委員会において審査された結果、次の点が評価された。

1. 本研究で用いられた材料および方法について

研究対象として、健康人16名およびAD患者21例を用い、それぞれの末梢血から血清を分離した。ADの病状の程度は掻痒と皮疹の程度をRajka & Langeland法に準じてスコア化し、重症(5、6点)11例、および中軽症(4点以下)10例を用いた。

AD患者、および健康人血清について、IgE値、CRP値を測定し、さらに可溶性E-selectin(sE-selectin)はBender社、可溶性vascular cell adhesion molecule-1(sVCAM-1)はBritish Bio-Technology社、可溶性intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1)はT cell Diagnostics社の検査キットを用いて、いずれもsandwich ELISA法で測定した。これらの方法はいずれもすでに確立されたもので、精度および再現性ともに適切であると評価された。

2. 重症のAD患者血清中のいずれの可溶性接着分子も、健康人の値と比べ有意に上昇した。とくにsE

-selectin 値は、臨床症状のスコア値、血清 IgE 値、および血中好酸球数と正の相関を示し、治療によるスコア値の改善に伴い有意に減少した。sVCAM-1 は重症、中軽症ともに上昇し血中単球数と正の相関を示した。一方、sICAM-1 は重症のみで有意に上昇したが、スコア値の改善に伴う有意の減少は認められなかった。

これらの所見をもとに申請者は、AD においては、病変部に浸潤した肥満細胞から TNF- α が、表皮細胞や単球から IL-1 がそれぞれ分泌され、それらを介して E-selectin の発現の増強により血清中 sE-selectin 値が上昇し、一方、局所浸潤 Th 2 細胞から分泌された IL-4 により sVCAM-1 産生が増強したものと考察している。

これらの見解は、血清中の可溶性接着分子、とくに sE-selectin と sVCAM-1 値の変動は、AD の臨床症状の病勢と治療効果をそれぞれ適確に反映し、血清中可溶性接着分子値が AD の病勢の程度と治療効果を判定する上で有効な指標となりうることを示唆するものであり、AD の診断と治療に有益であると高く評価された。

審査の過程において、申請者に対し次のような質問がなされた。

- 1) 健常人および AD 患者について、家族歴、アレルギー性疾患の既往歴、およびアレルギー性素因を検索したか
- 2) 可溶性接着分子測定キットの定量精度について
- 3) AD 患者を罹病期間別（急性および慢性期）に分類し、可溶性接着分子の変動を検索したか
- 4) AD 患者において sE-selectin 値の高値群と低値群が認められるが、2 群について追跡調査をおこなったか
- 5) AD 患者において sE-selectin 値と血中好酸球数は相関するか、また、どちらが AD の臨床症状の変化と相関し、有効な指標となりうるか
- 6) 治療後における IgE 値と血液細胞分画の変化について
- 7) 血清中可溶性接着分子の値と AD 皮膚局所の接着分子の値は相関するか
- 8) AD 血清中 sICAM-1 値が治療効果を反映しなかった理由について

以上の試問に対する申請者の解答はほぼ適切であり、問題点も十分理解しており、本論文は博士（医学）の学位授与にふさわしい内容を備えていると審査委員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 山下 昭

副査 教授 大関 武彦 副査 助教授 峯田 周幸