

氏名	島本 純子
(ふりがな)	(しまもと じゅんこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1127 号
学位審査年月日	令和 2 年 1 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	The evaluation of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis by measuring the urinary level of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (尋常性乾癬患者およびアトピー性皮膚炎患者の尿中 8-OHdG 値を指標にした酸化ストレス評価)
論文審査委員	(主) 教授 高井 真司 教授 矢野 貴人 教授 今川 彰久

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景、目的》

近年、がん、高血圧、糖尿病など様々な疾患の発症や進行に酸化ストレスが関与していることが解明されつつあり、多くの臨床研究が行われている。皮膚科領域でも酸化ストレスが慢性難治性皮膚疾患の発症、進行、悪化に関与している可能性があるが、これまで皮膚疾患と酸化ストレスとの関係を証明する報告は極めて少ない。尋常性乾癬 (psoriasis vulgaris; PV) とアトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) は、増悪と緩解を繰り返す慢性難治性炎症性皮膚疾患であり、酸化ストレスは発症と進行に関与している可能性がある。8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) は生体内では安定した酸化ストレスマーカーであり、がんや糖尿病などの様々な疾患で上昇することが報告されている。本

研究では PV および AD において、酸化ストレスと疾患との関連、疾患の重症度と酸化ストレスの相関関係を評価する目的で、PV、AD 患者の尿中 8-OHdG レベルを解析した。

《対象、方法》

2012 年 11 月から 2018 年 9 月に、大阪医科大学附属病院皮膚科を受診した成人の PV 患者 25 名、AD 患者 40 名を対象とした。重症度評価は、PV は PASI SCORE を AD は SCORAD INDEX を使用した。また健常者 (healthy volunteer; HV) 39 名を対象群とした。尿中 8-OHdG 値の測定には、尿中酸化ストレスマーカー測定システム ICR-001 (テクノメディカ社) を使用した。測定誤差を減らすために各検体に対して 3 回測定を行い、平均値を採用した。

統計分析は t 検定にて、PV 群と HV 群間、および AD 群と HV 群間で尿中 8-OHdG 値を比較した。PV 群と AD 群の尿中 8-OHdG 値と疾患の重症度との関係は、ピアソンの相関係数を使用して分析した。またサブグループ解析では、各群に対して性別、年齢層別に、疾患群では罹患期間別に、PV 群では糖尿病の病歴の有無別に、AD 群では気管支喘息の病歴の有無別に尿中 8-OHdG 値を比較した。

《結 果》

各群の平均尿中 8-OHdG 値 (ng/mg Cre) は、PV 群が 24.2、AD 群が 24.1、HV 群が 18.9 であり、HV 群よりも PV 群、AD 群で有意に高値となった (PV 群 $p = 0.042$ 、AD 群 $p = 0.028$)。一方で PV 群、AD 群ともに、疾患の重症度と尿中 8-OHdG 値に相関関係は認めなかった (PV 群の相関係数: -0.09 、AD 群の相関係数: -0.16)。各群で、性別、年齢、疾患期間と尿中 8-OHdG 値に有意な差は認めなかった。

PV 群中の糖尿病の病歴がある群の尿中 8-OHdG 値は 15.0、糖尿病の病歴がない群の尿中 8-OHdG 値は 25.2 となり、糖尿病の病歴のある群の方が有意に低値であった ($p = 0.005$)。AD 群中の喘息の病歴がある群の尿中 8-OHdG 値は 17.9、喘息の既往がない群の尿中 8-OHdG 値は 26.7 となり、喘息の病歴のある群の方が有意に低値であった ($p = 0.01$)。

《考 察》

本研究では、PV および AD の患者を対象に酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG 値を測定した。その結果、尿中 8-OHdG 値は、HV 群より PV 群、AD 群で有意に高値であることが示され、両疾患がいずれも酸化ストレス関連疾患であることが示唆された。一方で PV、AD いずれも尿中 8-OHdG 値と疾患の重症度との間には相関関係は認めなかった。その理由として対象症例数が少数であることや、他の酸化ストレスの要因があった可能性が考えられた。PV 群中の糖尿病の病歴の有無、AD 群中の気管支喘息の病歴の有無と尿中 8-OHdG 値との比較では、糖尿病と気管支喘息は酸化ストレス関連疾患とされているため、尿中 8-OHdG 値が上昇することが予想されたが、糖尿病群、気管支喘息群の両方で尿中 8-OHdG 値は有意に低値を示した。その理由としては、糖尿病、気管支喘息の治療中の患者も含まれており、治療により活性酸素種の生産が減少し、尿中 8-OHdG 値が低下した可能性が考えられたが、比較した症例数は少なく、今後の研究でさらに評価していく必要があると思われた。

今回使用した ICR-001 解析システムは、尿中 8-OHdG 値を迅速かつ簡単に測定可能な小型の機器であり、小規模施設でも設置可能であることから、今後は他の皮膚疾患においても酸化ストレス評価の有用なツールとなり得ると考えられた。

今回の結果では PV、AD の重症度と尿中 8-OHdG 値との相関は示されなかったが、両疾患の尿中 8-OHdG 値が高値を示した結果から、PV、AD 患者に対しては「抗酸化」作用を持つ薬剤、食物が有用となる可能性が推測された。

《結 論》

本研究では尿中 8-OHdG 値と PV、AD との関連性が示され、両疾患は酸化ストレス関連疾患であることが示唆された。また両疾患の発症や難治化の予防において、「抗酸化」に焦点を当てた治療が有益である可能性が示唆された。今後も AD、PV の症例を増やし、データを蓄積し、またその他のさまざまな慢性皮膚疾患においても酸化ストレスの評価を行い、皮膚科診療における「抗酸化」の有用性を検討していきたい。

論文審査結果の要旨

近年、がん、糖尿病など様々な疾患において酸化ストレスの関与が指摘されており、皮膚疾患でもその発症や難治化への関与が想定されている。申請者は今回の研究において、尋常性乾癬 (psoriasis vulgaris; PV) 患者 (n=25)、アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) 患者 (n=40)、健常者 (healthy volunteer; HV) (n=39) を対象に随時尿を採取し、酸化ストレスマーカーである尿中 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) レベルを解析し (尿中酸化ストレスマーカー測定システム ICR-001 テクノメディカ)、PV、AD 群と健常者群間の比較、両疾患における重症度 (PASI、SCORAD) との関連を検討した。その結果、尿中 8-OHdG 値の平均値 (ng/mg Cre) は PV 群が 24.2、AD 群が 24.1、HV 群が 18.9 であり、PV 群、AD 群では HV 群に比較していずれも有意に高値であった ($p=0.042$ 、 $p=0.028$)。一方、PV、AD の皮疹の重症度と 8-OHdG 値との関連性は確認されなかったが、この理由としては他の酸化ストレス要因の影響や、症例数が少ないことによる可能性が考えられた。

今回の研究は、PV 患者、AD 患者に対して尿中 8-OHdG 値を評価した初めての研究であり、PV、AD がいずれも酸化ストレス関連疾患であることが示唆された。また両疾患の発症や難治化の予防において、「抗酸化」に焦点を当てた治療法が有益である可能性が考えられた。今回用いた尿中 8-OHdG 測定システムは機器も小さく測定も容易であることから、今後さらに PV、AD の症例数を増やし、データを蓄積し、またその他のさまざまな慢性皮膚疾患においても酸化ストレスの評価を行い、皮膚科診療における「抗酸化」治療の有用性を検討していくことは皮膚科臨床に大いに貢献するものと期待される。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Cutaneous Immunology and Allergy
2: 163-168, 2019 Dec (オンライン掲載)
doi: 10.1002/cia2.12088