

小児アトピー性皮膚炎の新規バイオマーカー「SCCA2」について

**Squamous cell carcinoma antigen 2,
a novel biomarker for pediatric atopic dermatitis**

なが お
長尾 みづほ
Mizuho NAGAO

はじめに

アトピー性皮膚炎は、増悪と軽快を繰り返す痒癢のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くは「アトピー素因」を持つとされている。乳児期あるいは幼児期から発症し小児期に寛解するか、あるいは寛解することなく再発を繰り返し、症状が成人まで持続する特徴的な湿疹病変が慢性的にみられる¹⁾。この疾患を適切にコントロールするためには、薬物療法として皮膚の慢性炎症に対して、ステロイドなどの抗炎症外用薬をその重症度に応じて、適切に使用することが重要である。重症度の評価には、severity SCORing of Atopic Dermatitis (SCORAD)²⁾やEczema Area Severity Index (EASI)³⁾が統計学的にも検証され、国際的に用いられているが、視診と触診で判定可能な所見を組み合わせた指標であるために、トレーニングをした者でないと判定に個人差が生じやすい。また、目に見えないsubclinicalな炎症を必ずしも評価出来ていない可能性もあるため、病態を反映するバイオマーカーが必要である。これまで、アトピー性皮膚炎の疾患特異的なバイオマーカーとしてはthymus and activation-regulated chemokine (TARC)^{4,5)}が臨床で用いられてきたが、最近、小児のアトピー性皮膚炎のバイオマーカーとしてsquamous cell carcinoma antigen 2 (SCCA2)⁶⁾が保険適用となった。その特徴につき詳述する。

I. SCCA とは

SCCAはセルピン (serpin) スーパーファミリー

に属するセリンプロテアーゼインヒビターで、染色体18q21.3.に位置するSERPINB3とSERPINB4という相同性の高い遺伝子にそれぞれコードされたSCCA1とSCCA2という2種類の蛋白として存在する。SCCA1とSCCA2は相同性の高いタンパク質で、アミノ酸レベルでは91%が同一であり、おそらく共通の祖先の遺伝子から進化したものと思われる⁷⁾が、それらは異なる標的プロテアーゼを有する。SCCA1はパパイン、カテプシン-S、-K、-Lなどのパパイン様システインプロテアーゼを阻害するが、SCCA2はカテプシン-G、肥満細胞キマーゼ、コナヒョウヒダニおよびヤケヒョウヒダニなどのセリンおよびシステインプロテアーゼの両方を阻害する。

SCCAは、食道、肺、頭頸部、肛門管、子宮頸部などさまざまな扁平上皮癌の腫瘍マーカーとして用いられ、腫瘍の病期、腫瘍の大きさ、間質浸潤、リンパ管-血管腔の状態、リンパ節の状態を反映するという報告がある⁸⁾。SCCAの機能がわかるにつれ、乾癬やアトピー性皮膚炎 (AD) などの皮膚炎症性疾患のバイオマーカーとしてのSCCA、特にSCCA2の有用性について報告されるようになってきた。

II. ADの皮膚病変におけるSCCA1、SCCA2の関与

アトピー性皮膚炎患者の遺伝子プロファイルの解析では、アトピー性皮膚炎の皮膚病変では健常皮膚に比較してSCCA1、SCCA2の両方の発現がアップレギュレートされることが示されている^{9,10)}。また、健常皮膚やアトピー性皮膚炎の非病変部位より

も病変部位の方が SCCA1、SCCA2 の発現が高いことや¹¹⁾、タンパク質レベルでもアップレギュレートされていて、総 IgE レベルと正の相関があることも報告されている¹²⁾。組織化学的分析を用いて、有棘層から顆粒層への SCCA2 の強い発現と、SCCA2 がケラチノサイトの細胞質に存在することが確認されている¹³⁾。

SCCA の機能は不明であるが、アスペルギルス抗原の経皮感作によってアトピー性皮膚炎様の病態を起こす動物モデルにおいて、SERPINB3/B4 のマウスホモログである Serpinb3a をノックアウトすると炎症の初期に起こるバリア機能障害（経皮水分蒸散 transepidermal water loss : TEWL の増加）やアトピー性皮膚炎様皮膚所見（紅斑、掻爬、皮膚の肥厚）、IgE 産生などがブロックされるという報告がある。小児喘息患者における SCCAI プロモーター領域の遺伝子多型を検討した報告では、プロモーター活性亢進が皮膚テスト陽性に関連しており、転写因子 GATA2、GATA3 結合亢進も起こるとされている。また、日焼け、スギ花粉曝露、乾癬などで炎症が生じた皮膚の SCCA1 量と TEWL が相関するという報告もある。現在、アトピー性皮膚炎の病態ではプロテアーゼの活性亢進とプロテアーゼインヒビターの活性低下が関わると考えられているが、SCCA については別のメカニズムが存在するようである¹⁴⁾。

Ⅲ. アトピー性皮膚炎のバイオマーカーとしての SCCA

アトピー性皮膚炎のバイオマーカーとして、疾患特異的ではないが、血清 IgE はアトピー素因を、血清 LDH は組織損傷を、末梢血好酸球数は好酸球性炎症を示すことから病勢をある程度反映していた。疾患特異的なバイオマーカーとしては TARC が代表的であるが、小児では年齢により基準値が異なることが注意点である。表 1¹⁾ に各バイオマーカーの特徴を示す。

SCCA については、アトピー性皮膚炎患者の血清中の SCCA 濃度を分析した最初の研究では、SCCA 濃度はアトピー性皮膚炎患者で有意に高値であり、臨床的重症度と密接に関連していることが示された^{11,15)}。SCCA 濃度と 2 型炎症を反映する臨床検査パラメータとの相関については、1 件の論文では SCCA 濃度と末梢血好酸球数、LDH、総 IgE との間に良好な相関が示されたが¹¹⁾、別の論文では末梢血好酸球数または総 IgE のいずれとも統計的に有意な相関は示されなかった¹⁵⁾。その後、SCCA1 と SCCA2 を区別する ELISA システムが確立されると、SCCA1 と比較して、SCCA2 が角化細胞において IL-4 または IL-13 によって優位に発現されることが *in vitro* 解

表 1 アトピー性皮膚炎の診断／病勢判定の参考となるバイオマーカー

マーカー	分子の機能	上昇のメカニズム	基準値(上限)	臨床的な意義
血清IgE値	即時型アレルギー反応	Th2活性が過剰な免疫状態(IL-4高値)で、産生が亢進する。	明確な基準値はない 500IU以上の高値はアトピー性皮膚炎で多い	アレルギー素因を示す。長期の経過における病勢を反映する。
特異的IgE値	即時型アレルギー反応	同上のメカニズムで産生される、アレルゲンに対する特異的抗体	検出されることは当該アレルゲンに感作があることを示す	必ずしも感作=原因ではない。原因アレルゲンの同定には詳細な問診が重要。
末梢血好酸球数	アレルギー性炎症のエフェクター	IL-5により骨髓より産生誘導される。	明確な基準値はなく、臨床研究のアウトカムとされるカットオフは様々(300/mm ³ 以上など)	アトピー性皮膚炎の病勢を反映する。
血清LDH値	逸脱酵素	細胞傷害により遊離される。アトピー性皮膚炎では皮膚の細胞から遊離すると考えられる。	0~2才 <400 IU/L 2~6才 <300 IU/L 6~12才 <270 IU/L 13才~ <250 IU/L	アトピー性皮膚炎の病勢を反映する。
血清TARC値	Th2細胞に発現するケモカイン受容体CCR4のリガンド(CCL17)	IL-4, TNF- α 刺激による皮膚線維芽細胞、血管内皮細胞からの産生血液凝固過程における血小板からの遊離	6か月~12か月未満<1,367 pg/ml <1歳~2歳未満<998 pg/ml 未満 2才~15才:<743 pg/ml 成人:<450 mg/ml	アトピー性皮膚炎の病勢を好酸球やLDHよりも鋭敏に反映する。アトピー性皮膚炎のマーカーとして保険適応。
血清SCCA2値	セリンプロテアーゼインヒビターファミリー分子	IL-4, IL-13刺激による上皮細胞から産生される。	<1.6 ng/ml	アトピー性皮膚炎の病勢を鋭敏に反映する。(小児の保険適応)

(文献1)より

析で示され、アトピー性皮膚炎患者のバイオマーカーとしては SCCA2 が評価されるようになった。

成人アトピー性皮膚炎患者では、血清 SCCA2 濃度は重症度に応じて高値になったが、紅皮症や苔癬化がみられるような病型では高値であるのに対し、痒疹型では低い傾向になったように、病型によって異なる特徴を有していた¹³⁾。血清 SCCA2 濃度は、他の 2 型バイオマーカーである TARC、血中好酸球、および総 IgE、LDH とよく相関しており、適切な治療により血清 SCCA2 濃度は低下した。

著者らは、小児アトピー性皮膚炎における SCCA2 の臨床的有用性を多施設共同研究で報告している。この研究は 0 歳から 15 歳までの非アレルギー健常児とアトピー性皮膚炎児に血清 SCCA2 濃度、血清 TARC、血清 IgE を測定し、診断性能を評価するとともに臨床的状态との関連を解析したものである。解析対象となったのは、非アレルギー健常児 159 名 (男 80、女 79) および AD 児 176 名 (男 100、女 76) であった。まず、健常小児において年齢別に各マーカーの値をみたところ、SCCA2 と TARC は 0 歳、1 歳で高く、年齢が上がるにつれて低下する傾向があり、逆に、IgE は年齢が上がるの上昇する傾向であった。TARC は低年齢で正常でも高値をとることは以前より観察されていたが¹⁶⁾、SCCA2 も同様の傾向がみられたわけである。現在保険適用となっている TARC は年齢別のカットオフ値が設定されているが¹⁶⁾、臨床現場では煩雑であるため、SCCA2 でもその必要があるかについて続いて検討した。

これまでの報告通り、SCCA2 はアトピー性皮膚炎児で健常児よりも有意に高く (3.90 vs. 0.75 ng/mL, $P < 0.001$)、ROC 解析では $AUC = 0.929$ と高い診断性能を示した (TARC は $AUC = 0.871$, IgE は $AUC = 0.82$)。1 歳以下で SCCA2 が高値をとることより、1 歳以下と 2 歳以上に分けて、それぞれ ROC 解析を行ったが、いずれも SCCA2 の AUC は TARC より高値であった。そこで、カットオフ値を単一に設定した場合と年齢別に設定した場合を比較すると、AUC はそれぞれ 0.873、0.915 で単一のカットオフ値によって診断性能が大きく低下することはなく臨床的に妥当と考えられた。このカットオフ値 1.6 ng/ml において、感度 79.5%、特異度 95% であった⁶⁾。重症度との関係については、血清 SCCA2 は重症度を表す O-SCORAD と有意な正の相関を示すととも

に、治療により症状が改善すると有意に低下し、疾患の活動性をよく反映していた。

TARC は年齢によって 3 つのカットオフ値が用いられているが、SCCA2 のカットオフ値は、年齢に関係なく 1.6 ng/mL のみであり、SCCA2 は TARC よりも小児では精度が高い結果となった。SCCA2 検査が小児のアトピー性皮膚炎のバイオマーカーとして保険適用となったことから、今後の活用が期待される。

IV. 他のアレルギー疾患、皮膚疾患における SCCA

乾癬は、炎症性角化症の代表的な皮膚疾患の 1 つであるが、乾癬患者の病変部皮膚に SCCA が高発現していること、血清 SCCA2 濃度も高値であること、乾癬の重症度とも相関することが報告されている¹⁷⁾。従って、アトピー性皮膚炎と乾癬の鑑別に SCCA2 を用いることは困難である。

喘息については、喘息小児の回復期と非喘息児では SCCA はほとんど違いがみられないが、増悪期と回復期で比較すると増悪期で高値であることが示されている¹⁸⁾。また、RS ウイルス感染症の児においても急性期の方が回復期よりも高値であったことから¹⁹⁾、SCCA は気道上皮細胞の破壊を反映している可能性がある。

おわりに

小児アトピー性皮膚炎のバイオマーカーとして SCCA2 の有用性について示したが、これが subclinical な炎症を示しているのか、乳児期早期にアトピー性皮膚炎の診断が可能になるのかなど、今後さらなる活用方法についての検討が待たれる。

文 献

- 1) 加藤則人, 大矢幸弘, 池田政憲, et al. 日本皮膚科学会ガイドライン アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018. 日本皮膚科学会雑誌 2018; 128(12): 2431-2502. (解説) (In 日本語) (<http://search.jamas.or.jp/link/ui/2019039928>).
- 2) Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186(1): 23-31. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435513>).

- 3) Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001; **10**(1): 11-8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168575>).
- 4) Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J Dermatol* 2014; **41**(3): 221-9. DOI: 10.1111/1346-8138.12440.
- 5) Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, et al. Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2009; **20**(7): 633-41. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2009.00851.x.
- 6) Nagao M, Inagaki S, Kawano T, et al. SCCA2 is a reliable biomarker for evaluating pediatric atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2018; **141**(5): 1934-1936 e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.021.
- 7) Izuhara K, Ohta S, Kanaji S, Shiraishi H, Arima K. Recent progress in understanding the diversity of the human ov-serpin/clade B serpin family. *Cell Mol Life Sci* 2008; **65**(16): 2541-53. DOI: 10.1007/s00018-008-8049-7.
- 8) Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; **66**(1): 10-20. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2007.09.002.
- 9) Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, Chiricozzi A, et al. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009; **124**(6): 1235-1244 e58. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.031.
- 10) Lu ZR, Park TH, Lee ES, et al. Dysregulated genes of extrinsic type of atopic dermatitis: 34K microarray and interactomic analyses. *J Dermatol Sci* 2009; **53**(2): 146-50. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2008.08.004.
- 11) Mitsuishi K, Nakamura T, Sakata Y, et al. The squamous cell carcinoma antigens as relevant biomarkers of atopic dermatitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2005; **35**(10): 1327-33. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02353.x.
- 12) Yamane Y, Moriyama K, Yasuda C, et al. New horny layer marker proteins for evaluating skin condition in atopic dermatitis. *International archives of allergy and immunology* 2009; **150**(1): 89-101. DOI: 10.1159/000210385.
- 13) Okawa T, Yamaguchi Y, Kou K, et al. Serum levels of squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 reflect disease severity and clinical type of atopic dermatitis in adult patients. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2018; **67**(1): 124-130. DOI: 10.1016/j.alit.2017.06.016.
- 14) 藤澤隆夫. 専門医のためのアレルギー学講座 アレルギー疾患における新規バイオマーカー 今最も信頼できるバイオマーカーは? 小児アトピー性皮膚炎のバイオマーカー TARC、そして新しいSCCA2を中心に. *アレルギー* 2018; **67**(8): 981-986. (解説) (In 日本語) (<http://search.jamas.or.jp/link/ui/2019045488>).
- 15) Kawashima H, Nishimata S, Kashiwagi Y, et al. Squamous cell carcinoma-related antigen in children with atopic dermatitis. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2000; **42**(4): 448-50. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2000.01253.x.
- 16) 藤澤隆夫, 長尾みづほ, 野間雪子, et al. 小児アトピー性皮膚炎の病勢評価マーカーとしての血清TARC/CCL17の臨床的有用性. *日本小児アレルギー学会誌* 2005; **19**(5): 744-757. (原著論文) (In 日本語) (<http://search.jamas.or.jp/link/ui/2006083180>).
- 17) Watanabe Y, Yamaguchi Y, Komitsu N, et al. Elevation of serum squamous cell carcinoma antigen 2 in patients with psoriasis: associations with disease severity and response to the treatment. *Br J Dermatol* 2016; **174**(6): 1327-36. DOI: 10.1111/bjd.14426.
- 18) Nishi N, Miyazaki M, Tsuji K, et al. Squamous cell carcinoma-related antigen in children with acute asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005; **94**(3): 391-7. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60993-3.
- 19) Nakamura H, Akashi K, Watanabe M, et al. Up-regulation of serum periostin and squamous cell carcinoma antigen levels in infants with acute bronchitis due to respiratory syncytial virus. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2018; **67**(2): 259-265. DOI: 10.1016/j.alit.2017.10.003.