

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09766

研究課題名(和文) 乾癬病態形成の可視化を通じた創薬基盤の形成

研究課題名(英文) Elucidation of psoriasis pathogenesis through intra-vital imaging

研究代表者

本田 哲也 (Honda, Tetsuya)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：40452338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：慢性炎症性皮膚疾患の一つである乾癬は、未だ根本的な原因が不明な疾患です。本研究では、その病態が形成されるメカニズムについて、生体の細胞を可視化できるシステム(生体イメージング)を用いて、動物モデルで解析を行いました。その結果、乾癬発症に重要と考えられている樹状細胞とガンマデルタT細胞が、密接に接していること、またそれらの活性を制御する因子として、トロンボキサン、ロイコトリエンという因子を発見しました。これらの因子の制御が、乾癬治療につながる可能性が考えられます。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トロンボキサンやロイコトリエンは脂質メディエーターと呼ばれる一群の物質です。古くから様々な脂質メディエーターが乾癬病変部で上昇していることが知られていましたが、どれが一体どのような作用をしているかなど、ほとんど不明でした。本研究によりそれらの一端が解明されました。またそれらの脂質メディエーターをターゲットとした、新たな乾癬治療戦略に展開することが期待されます。

研究成果の概要(英文)：Psoriasis is one of the most common, chronic inflammatory skin diseases of unknown etiology. Through intra-vital imaging technique, we analyzed the pathophysiology of psoriasis by using a mouse psoriasis model. We identified close interaction between dendritic cells and gamma delta T cells in the skin. We also identified that thromboxane and leukotriene act on gamma delta T cells and dendritic cells, and promote psoriatic dermatitis in mice. Regulation of these factors may become a therapeutic target for psoriasis.

研究分野：皮膚科学

キーワード：乾癬 脂質メディエーター

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 乾癬は、アトピー性皮膚炎と並ぶ二大慢性炎症性皮膚疾患の1つである。IL-17 や IL-23 などのサイトカインが発症に重要な役割を果たしていることが知られているが、それらのサイトカイン産生細胞の病態局所での動態や、活性化制御メカニズムについては全く不明である。
- (2) 乾癬病変部ではプロスタグランジンやロイコトリエンなどの脂質メディエーターが上昇していることが古くから知られており、病態形成における役割が想定されていたが、その詳細は不明であった。

2. 研究の目的

- (1) 本研究は、乾癬病態局所での炎症細胞動態とその機能制御メカニズムについてライブイメージングを用いて解析し、細胞動態と機能の観点から乾癬病態理解の深化と、新規乾癬治療薬の開発基盤を形成することを目的とする。
- (2) 病態制御因子として特に脂質メディエーターの役割に着目し、乾癬病態での細胞動態、機能制御における脂質メディエーターの役割を明らかとする。

3. 研究の方法

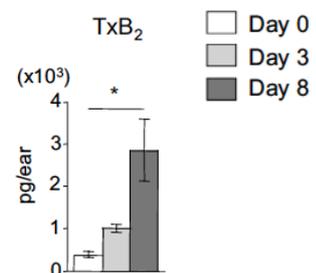
- (1) イミキモド誘発マウス乾癬モデルを用いて、乾癬様皮膚炎症を誘導した。
- (3) IL-17 産生に重要であるガンマデルタ T 細胞のレポーターマウス、IL-23 産生に重要である樹状細胞のレポーターマウスを同乾癬モデルに適応し、その細胞動態について、二光子励起顕微鏡をもちいてライブイメージング解析を行った。
- (4) 同乾癬モデルにおける皮膚炎症部位での脂質メディエーター産生について、炎症誘発後の皮膚を経時的に採取し、質量分析にて各種脂質メディエーターの変化を検討した。
- (5) 同定された脂質メディエーターに着目し、それらがガンマデルタ T 細胞や皮膚樹状細胞の動態、サイトカイン産生能に及ぼす影響について、in vivo, in vitro の系にて解析を行った。
- (6) またそれら脂質メディエーターの受容体を欠損したマウスを用い、それら脂質メディエーターが乾癬炎症進展に及ぼす影響について解析を行った。

4. 研究成果

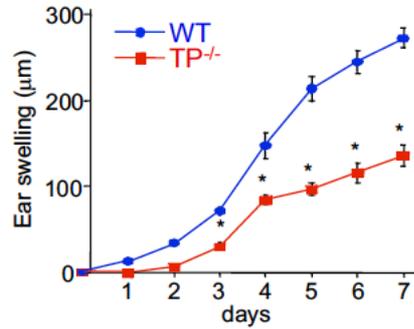
- (1) イミキモドの連日外用により、臨床的に紅斑、落屑、などの乾癬様の皮膚炎が認められた(右図)。また、組織学的には表皮肥厚、炎症細胞浸潤が認められた。



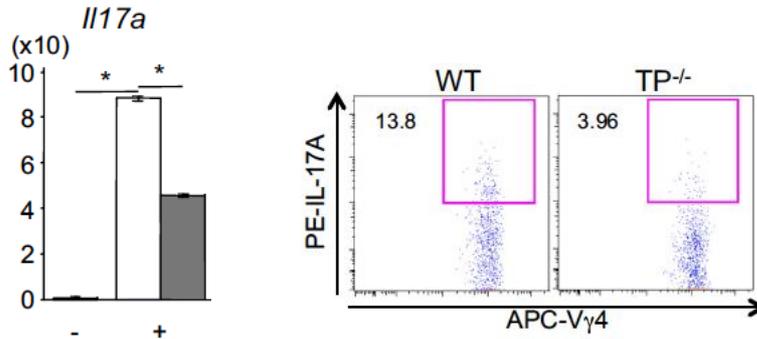
- (2) イミキモド誘発の乾癬モデルにおいて、種々の脂質メディエーターが変化したが、特にトロンボキサン(TxB2)が炎症の進展に伴い増加することが認められた。(day0, day3, day8 に皮膚を回収し、測定)



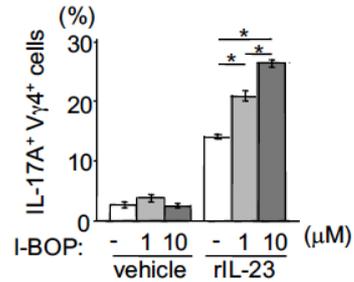
(3) トロンボキサンに着目し、その受容体を欠損させたマウス(TP^{-/-})に乾癬モデルを適応したところ、乾癬様皮膚炎の発症程度がコントロールマウス(WT)に比べ有意に減弱していることが認められた。(右図：イミキモド外用後の皮膚腫脹の程度をWTとTP^{-/-}で比較)



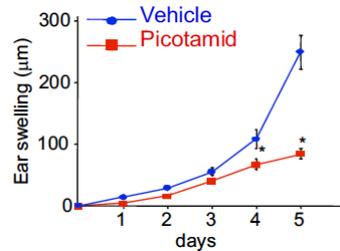
(4) 同マウスにおけるサイトカイン産生変化について定量的 PCR を用いて検討したところ、IL-17 が減弱していることが確認された(左図)。またこれはガンマデルタ T 細胞からの IL-17 産生減弱であることが、フローサイトメトリーにて確認された(右図)。



(5) ガンマデルタ T 細胞の IL-17 産生に対するトロンボキサンの作用について、in vitro にて検討したところ、トロンボキサン受容体作動薬(I-BOP)はガンマデルタ T 細胞からの IL-17 産生を促進することが明らかとなった。

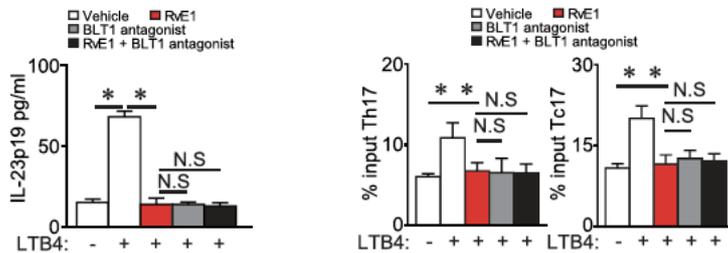


(6) 逆に、トロンボキサン合成阻害薬(picotamid)は、乾癬モデルにおける乾癬炎症発症程度を有意に抑制した。またトロンボキサン合成酵素は樹状細胞で多く産生されていた。

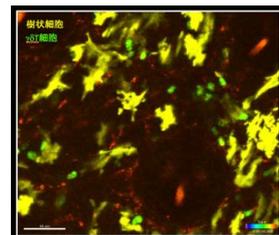


(7) 以上より、トロンボキサンはガンマデルタ T 細胞からの IL-17 産生を促進することで、マウス乾癬様皮膚炎に促進的作用をしていることが明らかとなった。

(8) 一方、脂質メディエーターの一種であるロイコトリエンは皮膚樹状細胞からの IL-23 産生を誘導した(下図左)。さらにロイコトリエンの阻害は皮膚樹状細胞とガンマデルタ T 細胞およびヒト Th17, Tc17 細胞の遊走能を障害した(下図右)。



(9) 二光子励起顕微鏡によるライブイメージングでは、皮膚樹状細胞とガンマデルタ T 細胞の相互作用が確認された。



(10) 以上より乾癬病態形成において、脂質メディエーターであるトロンボキサン、ロイコトリエンはそれぞれガンマデルタ T 細胞からの IL-17 産生促進、皮膚樹状細胞の IL-23 産生促進、皮膚樹状細胞/ガンマデルタ T 細胞の遊走促進をすることで、病

態促進的作用をしていることが示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Ueharaguchi Y, Honda T, Kusuba N, Hanakawa S, Adachi A, Sawada Y, Otsuka A, Kitoh A, Dainichi T, Egawa G, Nakashima C, Nakajima S, Murata T, Ono S, Arita M, Narumiya S, Miyachi Y, Kabashima K. J Allergy Clin Immunol. Thromboxane A₂ facilitates IL-17A production from V γ 4⁺ $\gamma\delta$ T cells and promotes psoriatic dermatitis in mice. 2018 Aug;142(2):680-683.e2.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674918305621?via%3Dihub>

doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.054

2. Sawada Y, Honda T, Nakamizo S, Otsuka A, Ogawa N, Kobayashi Y, Nakamura M, Kabashima K. Resolvin E1 attenuates murine psoriatic dermatitis. Sci Rep. 2018 Aug 8;8(1):11873.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089836>

doi: 10.1038/s41598-018-30373-1.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 本田哲也、「乾癬病態形成における脂肪酸の役割」、第33回日本乾癬学会学術大会（2018年9月8日 松山）

2. Tetsuya Honda, Identification of resolvin E1, an omega-3-poly-unsaturated fatty acids-derived lipid mediator, as an inhibitor for psoriatic dermatitis, The 42nd Annual Meeting of JSID Meeting, 15-17 December 2017, Kohchi, Japan

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。