

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10224

研究課題名(和文) 間葉系幹細胞の免疫調整作用による新規乾癬治療法の開発

研究課題名(英文) Development of the novel therapy for psoriasis

研究代表者

松崎 康司 (Matsuzaki, Yasushi)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50322946

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪組織由来間葉系幹細胞は、イミキモド誘導性乾癬モデルマウスにおいて、血中のIL-17AやTNF- α などTh17関連サイトカインの産生を抑制した。また、イミキモド誘導性乾癬病変も間葉系幹細胞静注により改善、表皮肥厚は有意差をもって改善した。自己由来間葉系幹細胞を将来の乾癬治療に有用することが可能であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間葉系幹細胞により乾癬様皮膚疹の改善を確認できた。間葉系幹細胞の持つ炎症部位に優先的に集まるホーミング効果、その集まった局所で生じる免疫抑制効果に焦点を当て乾癬治療に応用する研究は国内外に無く、学術的意義は大きい研究である。患者自身の細胞である間葉系幹細胞を用いるので大きな副作用もなく、実用されれば乾癬の治療法の一つとなり、患者にとって有益である。

研究成果の概要(英文)：ASCs inhibit the production of Th17-associated cytokines, such as IL-17A and TNF- α , and minimize the psoriatic skin changes induced by IMQ. The administration of ASCs inhibits systemic IMQ-induced inflammation. In this study, we have proven the potential clinical application of allogeneic or autogenic ASCs for the treatment of psoriasis through a process that differs considerably from existing biological therapies.

研究分野：皮膚科学

キーワード：乾癬 間葉系幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乾癬は、角化性紅斑が全身に広がり、関節症状も伴う難治性炎症性疾患である。近年、表皮下に浸潤している樹状細胞、ヘルパーT細胞(Th)であるTh1、Th17の活性化が乾癬発症に重要な役割を果たしていることが解明された。産生された炎症性サイトカイン(IL-17、IL-22など)により表皮細胞は異常な細胞増殖を示す。その表皮細胞から、さらに炎症性サイトカイン、抗菌ペプチドが産生され、リンパ球を刺激する「負のスパイラル」が乾癬病変で生じている。抗サイトカイン療法として抗体製剤が治療として確立されたが、副作用として感染症の誘発、再燃が問題となっている。

一方、免疫調整作用をもつ間葉系幹細胞は、移植片対宿主病(GVHD)、クローン病、SLEなどの治療に応用され一定の効果を示し、今後も対象疾患の拡大が期待されている。免疫寛容誘導、抑制効果の機序として、TGF- β やIL-10など抑制系サイトカインの産生の他に、制御性T細胞(Treg)の関与も指摘されているが、作用機序に不明な点も多い。

2. 研究の目的

乾癬は、サイトカインによる「負のスパイラル」によって生じる炎症性皮膚疾患である。抗サイトカイン療法は有効だが、副作用として感染症が問題となる。本研究課題では、免疫調整作用をもつ間葉系幹細胞に着目し、乾癬モデルマウスへの全身投与による抗炎症効果を確認する。また、病変に集積する間葉系幹細胞の細胞接着分子の解析、幹細胞から産生されるサイトカインの樹状細胞、リンパ球に与える影響を解明する。自己の細胞を利用するため拒絶反応もなく安全に行える治療法の開発につながる画期的な研究である。

3. 研究の方法

(1) mASCの採取、機能解析

C57BL/6 マウス鼠径より脂肪を採取、コラゲナーゼ処理後細胞を回収、培養。

FCM・ソーティングでCD31、CD45 陰性、CD90、CD105、Sca1 陽性の細胞を回収、mASCとして培養する。

培養中の培養液を用い、サイトカイン産生をELISA解析する。

(2) 乾癬モデルマウスの作成

C57BL/6 背部皮膚にイミキモドを連日外用する。乾癬様紅斑局面が出現する時期を確認、組織学的に乾癬と一致する所見が得られるか確認。

イミキモド外用による乾癬病変を作成、培養 mASC (1×10⁶ 個)を尾静脈から投与。イミキモド外用を継続しながら、乾癬病変の臨床的な改善度を経時的に観察。

14日後、mASC 非投与群も含めて皮膚生検を行い、組織学的検討を行った。

(3) ASCsの持つ抗炎症作用の確認

ASCs 投与群・非投与群のマウス血清を用い、各種サイトカイン値をELISA法で確認。

4. 研究成果

(1) ASCの分離、培養

C57BL/6 マウス鼠径より脂肪を採取、コラゲナーゼ処理後細胞を回収、培養、継代。フローサイトメトリーでCD31、CD45 陰性、CD105、Sca1 陽性の細胞を回収した(図1)

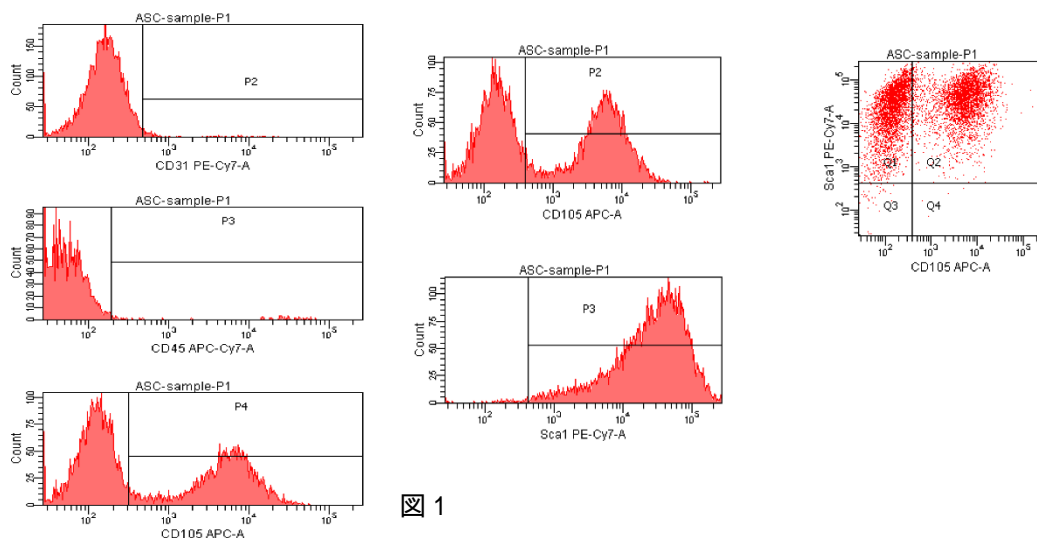


図 1

(2) 乾癬モデルマウスの作成

C57BL/6 背部皮膚にイミキモドを連日外用、乾癬様紅斑局面が出現する時期を確認、組織学的に乾癬と一致する所見が得られた。

イミキモド外用による乾癬病変を作成、培養 mASC (1×10^6 個) を尾静脈から投与。イミキモド外用を継続しながら、乾癬病変の臨床的な改善度を経時的に観察したところ、ASCs 静注群では有意に臨床症状の抑制が確認できた (図 2)。

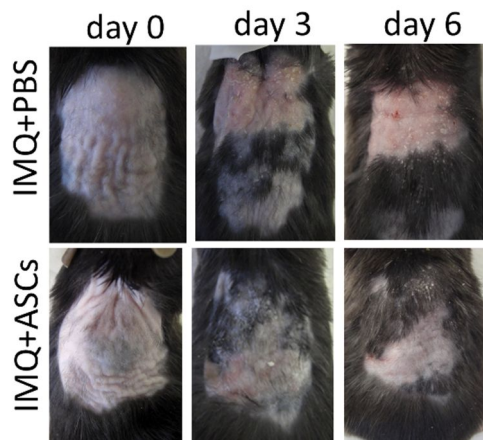


図 2

病変部より皮膚を採取、病理組織学的に検討したところ、ASCs 静注群では表皮肥厚は改善した (図 3)。

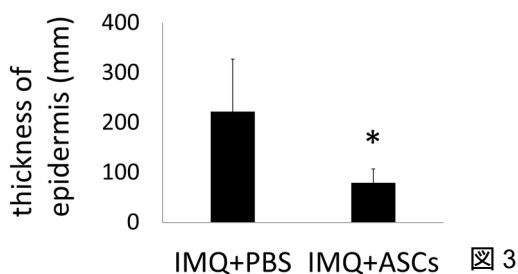


図 3

(3) 血中サイトカイン濃度も、ASCs 静注群では有意に抑制されていた (図 4)。

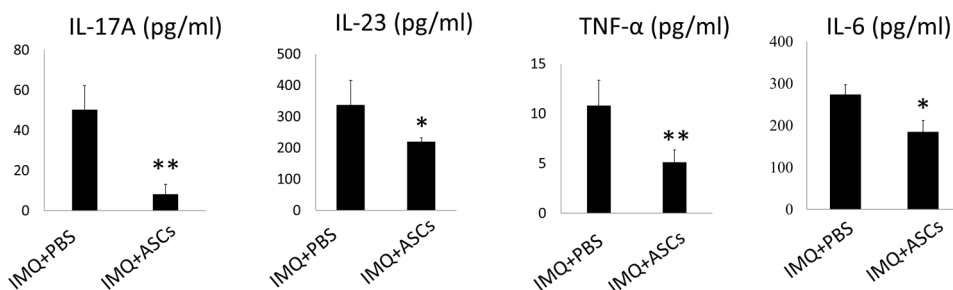


図 4

以上の結果より、間葉系幹細胞は乾癬モデルマウスの皮膚症状ならびに炎症性サイトカインを抑制することが可能であることを証明できた。このことは、乾癬患者由来の自己の間葉系幹細胞を乾癬治療に用いることによって、乾癬を治療することが可能になる。自己の細胞を利用することで大きな副作用もなく、乾癬治療法の一つになりえると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Minakawa Satoko, Matsuzaki Yasushi, Hashimoto Takashi, Ishii Norito, Nishie Wataru, Kayaba Hiroyuki, Sawamura Daisuke	4. 巻 47
2. 論文標題 Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor associated anti laminin 1 (p200) pemphigoid in a patient with psoriasis vulgaris	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e25-e26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Minakawa Satoko, Matsuzaki Yasushi, Yamaguchi Sayaka, Takahashi Kenzo, Kayaba Hiroyuki, Sawamura Daisuke	4. 巻 46
2. 論文標題 Pediculus humanus capitis: Pyrethroid resistance and utility of scanning electron microscopy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e418-e419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Minakawa Satoko, Matsuzaki Yasushi, Nakagawa Kouichi, Kaneko Takahide, Akasaka Eijiro, Nomura Kazuo, Sawamura Daisuke	4. 巻 2
2. 論文標題 Two cases of ichthyosis and their EPR analyses of stratum corneum	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 84-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Jin Kayo, Matsuzaki Yasushi, Akasaka Eijiro, Nakano Hajime, Sawamura Daisuke	4. 巻 46
2. 論文標題 Pyoderma gangrenosum triggered by switching from adalimumab to secukinumab	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e108-e109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsui Akinobu, Akasaka Eijiro, Rokunohe Daiki, Matsuzaki Yasushi, Sawamura Daisuke, Nakano Hajime	4. 巻 93
2. 論文標題 The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a UROD mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 65-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2018.11.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jin Kayo, Matsuzaki Yasushi, Akasaka Eijiro, Nakano Hajime, Sawamura Daisuke	4. 巻 46
2. 論文標題 Pyoderma gangrenosum triggered by switching from adalimumab to secukinumab	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e108-e109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaki Y, Minakawa S, Sagara C, Takiyoshi N, Nakano H, Sawamura D.	4. 巻 23
2. 論文標題 Spontaneous remission of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder with Epstein-Barr virus type II latency.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol	6. 最初と最後の頁 693-694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2018.3372	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaki Yasushi, Takahashi Mika, Minakawa Satoko, Jin Kayo, Nakano Hajime, Sawamura Daisuke	4. 巻 57
2. 論文標題 Cutaneous collagenous vasculopathy induced by the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor axitinib	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e167-e169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.14243	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minakawa Satoko, Nakajima Koji, Kaneko Takahide, Matsuzaki Yasushi, Takahata Takenori, Itabashi Chieko, Kayaba Hiroyuki, Sawamura Daisuke	4. 巻 1
2. 論文標題 Thymus and activation-regulated chemokine elevation and lymphocytosis in a case of diffuse large B-cell lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 41-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jin K, Matsuzaki Y, Akasaka E, Fukui T, Sagara C, Nakano H, Sawamura D	4. 巻 28
2. 論文標題 Irreversible bilateral cyanosis of the hands caused by hypothenar hammer syndrome with systemic sclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol	6. 最初と最後の頁 525-526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2018.3311	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minakawa Satoko, Matsuzaki Yasushi, Terui Kiminori, Kayaba Hiroyuki, Sawamura Daisuke	4. 巻 45
2. 論文標題 Tuberculous granuloma developed 9 years after bacillus Calmette-Guérin vaccination in a patient with immunodeficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e293-e295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14468	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y et al.	4. 巻 85
2. 論文標題 A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 77-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2016.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nozaki S, Ogata Y, Yonekura M, Han C, Niwa H, Kushikata T, Hirota K, Matsuzaki Y, Tomita H, Imaizumi T, Itagaki S, Sawamura D, Murakami M.	4. 巻 67
2. 論文標題 Effects of halothane anesthesia on electrocardiogram parameters.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hirosaki Med J	6. 最初と最後の頁 129-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima K, Jin K, Kaneko T, Matsuzaki Y, Aizu T, Nakano H, Sawamura D	4. 巻 56
2. 論文標題 Cholesterotic fibrous histiocytoma with no associated dyslipidemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e124-e126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.12380	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takadama S, Nakaminami H, Aoki S, Akashi M, Wajima T, Ikeda M, Mochida A, Shimoe F, Kimura K, Matsuzaki Y, Sawamura D, Inaba Y, Oishi T, Nemoto O, Baba N, Noguchi N	4. 巻 23
2. 論文標題 Prevalence of skin infections caused by Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Japan, particularly in Ishigaki, Okinawa	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 800-803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2017.04.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaki Y, Yokoyama S, Rokunohe A, Minakawa S, Nakano H, Sawamura D	4. 巻 44
2. 論文標題 Successful treatment of Kyrle disease with narrowband ultraviolet B	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 721-722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minakawa S, Kaneko T, Matsuzaki Y, Yamada M, Kayaba H, Sawamura D	4. 巻 44
2. 論文標題 Psoriasis Area and Severity Index is closely related to serum C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio in Japanese patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e236-e237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13942	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jin K, Matsuzaki Y, Akasaka E, Korekawa A, Nakano H, Sawamura D	4. 巻 44
2. 論文標題 Successful treatment of low-dose methotrexate in combination with systemic steroids for juvenile multiple and symmetrical circumscribed morphea	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e256-e257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13943	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaki Y, Rokunohe A, Minakawa S, Nomura K, Nakano H, Ito E, Sawamura D	4. 巻 45
2. 論文標題 Incontinentia pigmenti in a male (XY) infant with long-term follow up over 8 years	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 100-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa Y, Matsuzaki Y, Kimura K, Rokunohe A, Nakano H, Sawamura D	4. 巻 56
2. 論文標題 Modulation of Stimulator of Interferon Genes (STING) Expression by Interferon- in Human Keratinocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical Genetics	6. 最初と最後の頁 93-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10528-017-9832-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 皆川智子, 松崎康司, 中野 創, 澤村大輔, 萱場広之, 西江 渉, 石井文人, 橋本 隆
2. 発表標題 Dipeptidyl peptidase- 阻害薬関連水疱性類天疱瘡と鑑別を要した抗ラミニン 1類天疱瘡の1例
3. 学会等名 第41回水疱症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井彰伸, 六戸大樹, 松崎康司, 中野 創, 澤村大輔
2. 発表標題 皮膚クリプトコッカス症の1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会青森地方会第388回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆川智子, 松崎康司, 中野 創, 澤村大輔, 中澤 満, 萱場広之
2. 発表標題 アプレミラストで満足度が改善した乾癬性関節炎の1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会青森地方会第388回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasushi Matsuzaki, Eiko Makita, Tomohisa Fukui, Hajime Nakano, Daisuke Sawamura
2. 発表標題 Autoimmune reaction targeted for the C-terminal domain of BP230 induces experimental bullous pemphigoid in mice
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆川智子、松崎康司、中野 創、澤村大輔、萱場広之、西江 渉、石井文人、橋本 隆
2. 発表標題 尋常性乾癬に合併した抗ラミニン 1(p200)類天疱瘡の1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会青森地方会第387回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆川智子、松崎康司、中野 創、澤村大輔、山口さやか、高橋健造
2. 発表標題 アタマジラミ症の1例
3. 学会等名 第46回皮膚かたち研究学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoko Minakawa, Yasushi Matsuzaki, Hajime Nakano, Kiminori Terui, Hiroyuki Kayaba, Daisuke Sawamura
2. 発表標題 A case of tuberculous granuloma resulting from BCG vaccination in a patient with immunodeficiency.
3. 学会等名 The 2019 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松崎康司、牧田瑛子、福井智久、中野 創、澤村大輔
2. 発表標題 皮膚における類天疱瘡抗原1の機能的役割の解析
3. 学会等名 第25回分子皮膚科学フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 皆川智子、金子高英、松崎康司、中野 創、澤村大輔、山邊佑樹、齋藤紀先、 萱場広之
2. 発表標題 当科通院中の乾癬患者におけるPASIとDLQIに影響を与える因子の検討.
3. 学会等名 日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大会第382回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松崎康司
2. 発表標題 膠原病で見られる皮膚症状
3. 学会等名 第29回青森県リウマチ懇話会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 皆川智子、松崎康司、赤坂英二郎、金子高英、今 淳、中野 創、澤村大輔、中川公一、野村和夫、松木哲文
2. 発表標題 遺伝性角化異常症2例のスピンラベル法による角質解析
3. 学会等名 日本皮膚科学会青森地方会第383回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 皆川智子、松崎康司、中野 創、澤村大輔、橋本 隆、石井文人、西江 渉
2. 発表標題 DPP-4阻害薬内服中に発症した水疱性類天疱瘡の1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会青森地方会第385回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原 憲司、会津隆幸、滝吉典子、金子高英、松崎康司、中野 創、澤村大輔、北村英夫
2. 発表標題 ミルメシア様外観を呈した踵部悪性黒色腫
3. 学会等名 日本皮膚科学会青森地方会第385回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 皆川智子、松崎康司、中野 創、澤村大輔、照井君典、萱場広之
2. 発表標題 BCGによる皮膚結核性肉芽腫の1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会青森地方会第379回例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松崎康司
2. 発表標題 皮膚科新薬の効果と最近経験した興味深い症例
3. 学会等名 第124回弘前皮膚科専門医会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 皆川智子、松崎康司、金子高英、中野 創、澤村大輔、齋藤紀先、萱場広之
2. 発表標題 当科でアプレミラストを導入した9例の検討.
3. 学会等名 青森地方会第380回例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 皆川智子、金子高英、松崎康司、中野 創、澤村大輔、齋藤紀先、萱場広之
2. 発表標題 当科通院中の乾癬患者におけるPASIスコアとDLQIの相関性についての検討
3. 学会等名 第32回日本乾癬学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 皆川智子、金子高英、松崎康司、中川公一、今 淳、中野 創、野村和夫、Bijan Ahvazi、Peter M.Steinert、澤村大輔
2. 発表標題 葉状魚鱗癬の1例
3. 学会等名 第44回皮膚かたち研究学会学術大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	澤村 大輔 (Sawamura Daisuke) (60196334)	弘前大学・医学研究科・教授 (11101)	