

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10255

研究課題名(和文) ガングリオシドの乾癬治療薬としての可能性を探る研究

研究課題名(英文) Ganglioside as a drug for psoriasis

研究代表者

多田 弥生 (Tada, Yayoi)

帝京大学・医学部・主任教授

研究者番号：00334409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：乾癬はTh1, Th17主体の慢性の皮膚炎症疾患である。ガングリオシドは イミキモド塗布したBALB/cマウス皮膚の紅斑、表皮肥厚、鱗屑の重症度は軽快し、病理組織では真皮に浸潤する炎症細胞数が減少した。イミキモドクリーム塗布したマウス皮膚における炎症性サイトカイン/ケモカイン(TNF, CXCL1/2)、Th17 type のサイトカイン/ケモカイン(IL-17A, IL-22, IL-12p40, IL-23p19, CCL20)、抗菌ペプチドDEFB4の mRNAレベルは低下した。ガングリオシドは乾癬の治療薬となることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乾癬は慢性の炎症生皮膚疾患であるが、マウスの乾癬モデルを用いた我々の研究はガングリオシドがその治療薬として用いられる可能性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Psoriasis is a disease of Th1 and Th17 immune response. Here, we investigated the role of ganglioside of suppressing the immune response of psoriasis. IMQ applied mice was used as a psoriasis mouse model. Ganglioside GM1, GM2, GD1a, GD3, GT1b decreased the skin erythema, epidermal thickness, scale of these mice, and histopathology showed that ganglioside decreased the infiltrating T cells. Cytokine and chemokine expression of the skin, such as TNF, CXCL1/2, IL-17A, IL-22, IL-12p40, IL-23p19, CCL20 and anti microbial peptide DEFB4 expression was decreased by mRNA level. Therefore, our result suggested that IMQ suppressed and improved psoriasis like inflammation of psoriasis mice model.

研究分野：皮膚科学

キーワード：乾癬

1. 研究開始当初の背景

1)乾癬の新規治療法開発の必要性

乾癬は有病率が日本では0.025%~0.11%で、欧米では2~3%の疾患であり、世界中に多くの罹患患者がいる。全身に厚い鱗屑を伴う紅斑が散在するため、鱗屑が移動のたびにがれおち、美容上の問題も伴うため、**患者のQOLが著しく障害される**。こうした患者に対する新規治療は生物学的製剤を初め、開発中であるが、いずれの治療にも抵抗性である患者もおり、特に内服可能な薬剤を含む**乾癬の新規治療は世界中の多くの乾癬患者が必要としている**と考えられる。

2)乾癬の病態形成における炎症細胞や液性因子の重要性

乾癬の皮疹形成初期には感染や物理的な刺激などで皮膚の樹状細胞やマクロファージが活性化され、TNF- α 、IL-23、IL-20を産生し、T細胞などの炎症細胞、ケラチノサイトを活性化する。**活性化される炎症細胞にはIL-17を産生するTh17細胞、肥満細胞、好中球、自然リンパ球、IL-22を産生するTh22細胞、IFN- γ を主に産生するTh1細胞などが知られている。抗TNF-抗体、抗IL17抗体、抗IL-23抗体は難治な乾癬を含めて、非常に優れた効果を発揮することから、これらのサイトカインやTh17系免疫反応が乾癬の病態形成に非常に重要であることが明らかとなった。**これらの細胞が分泌するサイトカインがケラチノサイトに作用し、表皮増殖、分化異常を促進し、抗菌ペプチド、VEGF、IL-1、IL-36、TNF- α などのサイトカイン、IL-8/CXCL8、GRO α /CXCL1、S100A7/A8/A9などのケモカイン分泌を促し、血管増生や好中球、樹状細胞、T細胞などの炎症細胞の病変部への遊走が促進され、形成された乾癬の皮疹が維持されると考えられる。さらに乾癬ではメタボリック症候群が多く、肥満は乾癬を増悪させることが知られている。研究代表者は、**肥満の結果、乾癬患者で発現が低下するadiponectinが乾癬病変部でのTh17系免疫反応を抑制することで乾癬の病態に関与していることをadiponectin欠損マウスにイミキモドで乾癬の皮疹を惹起することで示し、報告した**(Shibata S, Tada Y et al. Nat Commun 2015)。**これらの病態に作用する薬剤、生活指導はいずれも乾癬治療に有効である。**表皮細胞増殖を抑制し、分化異常を正常化させるエトレチナート、T細胞の活性を抑制するシクロスポリン、JAK-STAT阻害剤、PDE4阻害剤、肥満患者への減量指導、病態と関わりをもつ液性因子を阻害する抗体製剤、T細胞のアポトーシスをもたらす光線療法はいずれも乾癬治療として有効である。このように、乾癬の病態に作用する抗体製剤や免疫抑制剤の臨床応用は、乾癬の治療につながる可能性もあることから、研究が世界中で精力的に行われている。

3)ガングリオシド

ガングリオシドは細胞膜表面の脂質ラフトに存在し、シグナル伝達を制御するスフィンゴリン脂質であるため、細胞性免疫、液性免疫の双方の調節作用を有することがわかっている。ガングリオシドにはGM1、GM2、GM3、GD1a、GD3、GT1bといった種類があり、それぞれに異なる**免疫調整作用を有する**。GM1はToll like receptorの活性化を抑制し、活性化される単球のサイトカイン分泌抑制作用を有する。GM2とGM3はB細胞からの免疫グロブリンの産生やTNF- α 産生を抑制する。GM3、GD3は表皮細胞増殖抑制、樹状細胞活性化抑制作用が知られている。GD1aはT細胞活性化抑制作用と線維芽細胞増殖抑制作用を有する。また、GT1bは表皮細胞増殖抑制効果がある。(Paller AS et al: J Invest Dermatol 1993, Bennaceur K et al. Int Immunol 2006, Liu Y et al. J Biol Chem 2004, Shen W et al. J Immunol 2005)。**これらガングリオシドの免疫調整作用はいずれも乾癬の免疫学的病態に関与しうるため、乾癬に対して一定の治療効果をあげることが期待できる**(図1参照)。実際、プレリミナリーな結果であるが、野生型BALB/cマウスにイミキモド(IMQ)を連日(6日間)外用し乾癬皮疹を誘導する際に(詳細は後述)、連日PBS 0.5mlまたはガングリオシド(GM1、GM2、GM3、GD1a、GD3) 20ugを腹腔内投与したところ、再現性をもって、乾癬様皮疹の臨床的改善が認められた(図2参照)。この結果はガングリオシドの治療薬としての可能性を示唆していると考え、さらにその機序の解明は有意義であると思われる。

2. 研究の目的

本研究の目的はイミキモド誘発乾癬マウスモデルを用いて、ガングリオシドの乾癬治療薬としての**可能性とその作用機序を探ることにある**

3. 研究の方法

野生型マウスにイミキモドを連日（6日間）外用し、乾癬皮疹を誘導するが、連日 PBS またはガングリオシド（GM1, GM2, GM3, GD1a, GD3, GT1b）20ug を腹腔内投与した。乾癬皮疹の臨床的重症度（紅斑、浸潤、鱗屑）と組織を評価し、各ガングリオシドが乾癬皮疹を抑制できるかどうかを検討した。また、浸潤する細胞（T細胞、樹状細胞、単球、好中球）の数を免疫組織学的に検討した。さらに、乾癬の病態形成に関与していることが考えられるサイトカインの発現を real time PCR と免疫組織染色により解析することによって、どの細胞によって産生されるどのサイトカインがガングリオシドにより制御されているかを解析した。

4 . 研究成果

ガングリオシド GM1, GM2, GD1a, GD3 あるいは GT1b の投与により、イミキモド塗布した BALB/c マウス皮膚の紅斑、表皮肥厚、鱗屑の重症度は軽快し、病理組織では真皮に浸潤する炎症細胞数が減少した。GM1, GM2, GD1a, GD3 あるいは GT1b の投与により、イミキモドクリーム塗布したマウス皮膚における炎症性サイトカイン/ケモカイン(TNF- α , CXCL1/2)、Th17 type のサイトカイン/ケモカイン(IL-17A, IL-22, IL-12p40, IL-23p19, CCL20) 、抗菌ペプチド DEFB4 の mRNA レベルは低下した。以上よりガングリオシドは Th17 タイプの反応を抑制することにより、マウス乾癬様皮膚炎の発症を抑制した。ガングリオシドは乾癬の治療薬となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tada Y, Ishii K, Kimura J, Hanada K, Kawaguchi I.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Patient preference for biologic treatments of psoriasis in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14870.	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 Komatsuda S, Kamata M, Chijiwa C, Namiki K, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Abe K, Yamamoto T, Aozasa N, Sugiura K, Tada Y.	4. 巻 46
2. 論文標題 Gastrointestinal bleeding with severe mucosal involvement in a patient with generalized pustular psoriasis without IL36RN mutation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 73-75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14711.	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 Hau CS, Shimizu T, Tada Y, Kamata M, Takeoka S, Shibata S, Mitsui A, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S, Watanabe S.	4. 巻 92
2. 論文標題 The vitamin D3 analog, maxacalcitol, reduces psoriasiform skin inflammation by inducing regulatory T cells and downregulating IL-23 and IL-17 production.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 117-126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdermsci.2018.08.007	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 Imafuku S, Zheng M, Tada Y, Zhang X, Theng C, Thevarajah S, Zhao Y, Song HJ.	4. 巻 45
2. 論文標題 Asian consensus on assessment and management of mild to moderate plaque psoriasis with topical therapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 805-811
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14338.	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 該当する

1. 著者名 Ohtsuki M, Morita A, Igarashi A, Imafuku S, Tada Y, Fujita H, Fujishige A, Yamaguchi M, Teshima R, Tani Y, Nakagawa H.	4. 巻 44
2. 論文標題 Secukinumab improves psoriasis symptoms in patients with inadequate response to cyclosporine A: A prospective study to evaluate direct switch.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1105-1111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13911	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 Takahashi T, Asano Y, Shibata S, Tada Y, Sato S.	4. 巻 44
2. 論文標題 Serum angiopoietin-2 level as a potential biomarker in psoriasis vulgaris.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 205-206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13529.	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----