

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08758

研究課題名(和文) 乾癬治療における光線療法、ホスホジエステラーゼ4阻害薬内服の相乗効果の機序の解明

研究課題名(英文) Effects of phototherapy and phosphodiesterase 4 inhibition on psoriasis

研究代表者

鎌田 昌洋 (Kamata, Masahiro)

帝京大学・医学部・准教授

研究者番号：70431856

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：乾癬は全身に浸潤を伴い鱗屑を付す紅斑を呈する慢性皮膚疾患であるが、その治療の中で光線療法、ホスホジエステラーゼ(Phosphodiesterase; PDE) 4阻害薬の機序は解明されていない。本研究ではマウスの乾癬モデルを用い、光線療法の作用機序、PDE4阻害薬の作用機序、そして臨床的にみられる相乗効果を検証した。光線療法とPDE4阻害薬はIL-17などの乾癬に重要なサイトカインの産生を抑制する点で共通していたが、光線療法は皮膚での制御性T細胞の誘導、PDE4阻害薬は脾臓の制御性T細胞、制御性B細胞の誘導がみとめられ、機序の違いがみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、光線療法とホスホジエステラーゼ(Phosphodiesterase; PDE) 4阻害薬の乾癬における作用機序が明らかになった。また、光線療法とアプレミラストに相乗効果があることが報告されていたが、その理由についても機序の違いから明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease characterized by indurated scaly erythema spreading over the whole body. The effects of phototherapy and phosphodiesterase (PDE)-4 inhibition on psoriasis remained to be elucidated. We investigated their mechanism of action, utilizing murine imiquimod-induced psoriasisiform dermatitis. Both narrow band UVB irradiation and an PDE-4 inhibitor downregulated IL-17 mRNA expression in the lesional skin. Narrow band UVB irradiation induced regulatory T cells in the lesional skin, whereas the PDE-4 inhibitor induced splenic regulatory B cells and regulatory T cells. This difference in the mechanism may account for synergistical effectiveness of phototherapy and PDE-4 inhibition for psoriasis.

研究分野：乾癬

キーワード：乾癬 光線療法 ホスホジエステラーゼ4 制御性T細胞 制御性B細胞 IL-17

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

乾癬は全身に浸潤を伴い鱗屑を付す紅斑を呈する慢性皮膚疾患であるが、生活の質を著しく障害するだけでなく、関節炎、精神症状、メタボリックシンドロームなどとの関連を示唆される全身性炎症性疾患である。乾癬治療には外用療法、光線療法、内服療法、生物学的製剤があるが、2017年3月に新たにホスホジエステラーゼ(Phosphodiesterase; PDE) 4 阻害薬の内服療法が追加されさらに多様化している。その中で、光線療法は古くから施行されている治療法であるが、一旦寛解すると長期に寛解が維持できることが知られているがその機序は未だ説明されていない。また、新たに登場した PDE4 阻害薬内服を併用することで相乗効果がみられる。

2. 研究の目的

本研究では、光線療法の作用機序、PDE4 阻害薬の作用機序、そしてその相乗効果を検証することを目的とする。

3. 研究の方法

剃毛した BALB/c マウスの背部皮膚にイミキモドを6日間連日外用し、乾癬様皮膚炎を誘導した。光線照射群と非照射群で、臨床症状を比較した。HE 染色による皮膚肥厚、免疫染色による制御性 T 細胞の誘導、PCR 法による mRNA 発現も評価した。同様のことを PDE4 阻害薬投与群と非投与群で比較した。

PDE4 阻害薬投与の実験においては、脾臓の制御性 T 細胞、制御性 B 細胞についても flow cytometry を用いて調べた。

また、PDE4 阻害薬により誘導された制御性 B 細胞の機能を評価するため、PDE4 阻害薬を投与しイミキモド外用で乾癬様皮膚炎を誘導したマウスの脾臓から、制御性 B 細胞が豊富に含まれる CD1d^{hi}CD5⁺細胞を分離し、別のマウスに養子移入後、イミキモドで乾癬様皮疹を誘導し皮疹の軽減が起こるかどうかを検証した。

4. 研究成果

2019 年度は光線療法が乾癬に与える影響について検討した。光線療法が皮疹の軽減、皮膚肥厚の軽減の他、IL-17A、IL-17F、および IL-22 などの乾癬に重要な炎症性サイトカインの皮膚の mRNA 発現を抑制するとともに、制御性 T 細胞を誘導することを明らかにした。

2020 年度は PDE4 阻害薬が乾癬に与える影響について検討した。PDE4 阻害薬は皮疹の軽減、皮膚肥厚の軽減の他、IL-17A、IL-17F、および IL-22 などの乾癬に重要な炎症性サイトカインの皮膚の mRNA 発現を抑制する一方で皮膚での制御性 T 細胞の誘導はみられなかった。脾臓における制御性 T 細胞、B 細胞の誘導がみられた。

2021 年度は、PDE4 阻害薬で誘導された制御性 B 細胞の機能を評価した。PDE4 阻害薬を投与したイミキモド誘導乾癬モデルマウスから制御性 B 細胞が豊富に含まれる CD1d^{hi}CD5⁺細胞を脾臓から分離し、別のマウスに養子移入後、イミキモドで乾癬様皮疹を誘導したところ、皮疹の軽減がみられた。PDE4 阻害薬で誘導された制御性 B 細胞が機能的であることを確認した。

光線療法と PDE4 阻害薬は IL-17 などの乾癬に重要なサイトカインの産生を抑制する点で共通していたが、光線療法は皮膚での制御性 T 細胞の誘導、PDE4 阻害薬は脾臓の制御性 T 細胞、制御性 B 細胞の誘導がみとめられ、機序の違いがみられた。このような機序の差異が、光線療法と PDE4 阻害薬の相乗効果の理由と考えられた。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Uchida Hideaki, Kamata Masahiro, Shimizu Teruo, Egawa Shota, Ito Makoto, Takeshima Ryosuke, Mizukawa Itsumi, Watanabe Ayu, Tada Yayoi	4. 巻 104
2. 論文標題 Apremilast downregulates interleukin-17 production and induces splenic regulatory B cells and regulatory T cells in imiquimod-induced psoriasiform dermatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 55～62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdermsci.2021.08.001	査読の有無 無
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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Shota Egawa, Masahiro Kamata, Teruo Shimizu, Makoto Ito, Hideaki Uchida, Kotaro Hayashi, Yayoi Tada
2. 発表標題 Excimer light (308nm UVB) ameliorates imiquimod-induced psoriasiform psoriasis through decreasing mRNA expressions of Th17 cytokines and inducing regulatory T cells
3. 学会等名 29th EADV Virtual Congress 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江川昌太、清水輝夫、伊藤誠時、内田秀昭、長田麻友美、林耕太郎、鎌田昌洋、多田弥生
2. 発表標題 乾癬炎症に対する光線照射の影響の検討
3. 学会等名 日本乾癬学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideaki Uchida, Masahiro Kamata, Teruo Shimizu, Shota Egawa, Makoto Ito, Ryosuke Takeshima, Itsumi Mizukawa, Ayu Watanabe, Yayoi Tada
2. 発表標題 Apremilast downregulates IL-17 production and induces splenic regulatory B and T cells in imiquimod-induced psoriasis
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology（国際学会）
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------