

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08912

研究課題名（和文）アトピー性皮膚炎におけるPathogenic線維芽細胞の同定とその機能解析

研究課題名（英文）Identification and functional analysis of pathogenic fibroblasts in atopic dermatitis

研究代表者

布村 聡 (Nunomura, Satoshi)

佐賀大学・医学部・准教授

研究者番号：70424728

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では線維芽細胞の多様性に着目し、アトピー性皮膚炎における病的線維芽細胞の同定とその機能を明らかにすることを旨とした。解析の結果、MC903を用いた実験的アトピー性皮膚炎モデル、FADSマウスを用いた自然発症型のアトピー性皮膚炎モデルの両方で一部の線維芽細胞においてペリオスチンを高発現する集団が存在することを見出した。さらにペリオスチンを欠損させたFADSマウスを作成し、機能解析を実施した結果、ペリオスチン欠損FADSマウスでは、皮膚炎が軽減し、さらにかゆみ ひっかき行動も低下することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ペリオスチンを高発現する一部の線維芽細胞が今回アトピー性皮膚炎の病態形成にかかわる細胞であることを明らかにするとともに、皮膚炎や掻痒において重要な役割を担っていることを明らかにした。本研究の成果は、ペリオスチンあるいはペリオスチンを発現する線維芽細胞がアトピー性皮膚炎の皮膚炎やかゆみひっかき行動の新たな治療戦略の基盤構築につながるものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on the diversity of fibroblasts and aimed to identify pathological fibroblasts and their functions in atopic dermatitis. We found that some fibroblasts in both the experimental atopic dermatitis model using MC903 and the spontaneous atopic dermatitis model using FADS mice have a population that expresses periostin at high levels. Furthermore, we generated periostin-deficient FADS mice and performed functional analysis. Herein, we showed that periostin-deficient FADS mice exhibited reduced dermatitis and itch-scratch behavior.

研究分野：：膠原病およびアレルギー内科学

キーワード：アトピー性皮膚炎 線維芽細胞 ペリオスチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎は、強い痒みを伴う湿疹を特徴とするアレルギー疾患である。先進国での罹患率は高く、小児では 10%を超えている。しかしながら、その発症機序の全容は未だ解明されていない。したがって、アトピー性皮膚炎の病態形成メカニズムを細胞・分子のレベルで解明することは、予防・対策に向けて解決すべき重要な課題である。これまでに、マウスを用いたアトピー性皮膚炎様モデルを用いて、発症機序についての解明が進められてきた。特に免疫系細胞については、T細胞、マスト細胞、好塩基球などの関与がこれまでに数多く報告されている。その一方で、炎症の場を提供している表皮細胞や線維芽細胞などの組織構成細胞の役割は、これまでブラックボックスに近い状況であった。

近年になって、炎症反応における組織構成細胞の働きが着目されつつある。我々はアトピー性皮膚炎様モデルや、アレルギー性接触皮膚炎モデルを用いて、線維芽細胞がペリオスチンを分泌し、皮膚炎の発症・重症化に重要な役割を持つことを明らかにしてきた(J Clin Invest, 2012)。しかしながら、皮膚線維芽細胞は均一な細胞集団ではない。例えば、顔や背部皮膚では前駆細胞の起源を異にする。さらに同じ部位の真皮内でも、乳頭層線維芽細胞、網状層線維芽細胞に分類される。皮膚線維芽細胞が、定常状態において多様性、不均一性を有する細胞集団であることが明確であるにもかかわらず、病的なストレスに暴露された際に、ペリオスチンを発現するのは全ての皮膚線維芽細胞であるのか、それとも一部の亜集団であるのかは、これまで明らかにされてこなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的はアトピー性皮膚炎様マウスモデルを用いて、皮膚炎の発症過程で出現する皮膚線維芽細胞を解析し、ペリオスチンを発現する線維芽細胞集団を同定し、アレルギー性皮膚炎の病態形成に役割を明確にすることである。学術的独自性は、アトピー性皮膚炎のエフェクター細胞として免疫系細胞ではなく、線維芽細胞の多様性とその病原性に着目して取り組んでいる点である。このような視点からのアプローチは、国内外において未だなされていない。本研究の成果により、線維芽細胞を機軸としたアレルギー性炎症の概念の確立と新たな研究分野の開拓に繋がることを期待できる。

3. 研究の方法

アレルギー性皮膚炎のマウスモデルとして MC903 の反復塗布による実験系および我々が、新規に樹立した FADS マウスを用いた。FADS マウスは、顔面の皮膚線維芽細胞に選択的な *Ikk2* 欠損の導入により作出したマウス(*Nestin-cre; Ikk2^{fl/fl}*) であり、顔面の皮膚炎と掻痒を必発する。MC903 のモデルにおいては *Postn^{MCM}* マウスを使用した。このマウスはペリオスチン遺伝子 Exon1 領域にエストロゲン受容体(MER)と Cre recombinase を融合させた MER-Cre-MER (MCM) をノックインしたマウスである。そのため、外来刺激により誘導される内因性ペリオスチンの発現強度を反映して MCM を発現することが可能である。FADS マウスにおけるペリオスチン発現線維芽細胞

の解析には、*Postn^{LacZ}* マウスと FADS マウスを掛け合わせ、ガラクトシダーゼを指標として解析を実施した。またペリオスチンの機能解析のためにペリオスチン欠損 FADS マウスを作成し、皮膚炎および掻痒の解析を行った。

4. 研究成果

最初に、MC903 を野生型マウスの顔面皮膚に連日塗布するモデルと、自然発症系のアトピー性皮膚炎マウスモデルとして、我々が樹立した FADS マウスを用いた解析を行った。MC903 および FADS マウス共に、顔面皮膚の皮膚炎部において高度なペリオスチン沈着が認められた。さらに、MC903 を *Postn^{MCM};ROSA^{tdRFP}* マウスに塗布し、皮膚炎部位から採取した PDGFRa⁺;CD45⁻;EpCAM⁻;CD31⁻ 繊維芽細胞群の 50%程度にレポーター遺伝子の発現を認めた。この結果から、MC903 による皮膚炎ではペリオスチンを高発現する病的線維芽細胞が出現するマウスモデルであることが明らかとなった。次に *Postn^{LacZ};FADS* マウスにおけるペリオスチン高発現線維芽細胞集団の解析を実施した。その結果、1)一部の線維芽細胞集団でペリオスチンを高く発現していること、2) *Ikk2* 欠損有無はペリオスチンの高発現能の獲得には関与しないことを明らかにした。最後にペリオスチン欠損 FADS マウスの解析を実施した。その結果、皮膚炎および痒みが顕著に低減されることを明らかにした。本研究の成果により、病的線維芽細胞がペリオスチンを発現し、ペリオスチンやペリオスチンを発現する病的線維芽細胞がアトピー性皮膚炎とその掻痒の新たな治療標的となる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Nunomura S, Ejiri N, Kitajima M, Nanri Y, Arima K, Mitamura Y, Yoshihara T, Fujii K, Takao K, Imura J, Fehling HJ, Izuhara K, Kitajima I	4. 巻 139
2. 論文標題 Establishment of a Mouse Model of Atopic Dermatitis by Deleting Ikk2 in Dermal Fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 1274-1283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jid.2018.10.047	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

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 布村聡
2. 発表標題 FADSマウス:新たなアトピー性皮膚炎マウスモデル
3. 学会等名 日本皮膚科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 布村聡
2. 発表標題 FADSマウス：アトピー性皮膚炎，ならびにアトピー性角結膜炎の新たなマウスモデル
3. 学会等名 環境医学研究所・順天堂かゆみ研究センター第6回学術シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 布村聡
2. 発表標題 アレルギー疾患の病態生理最前線-新しいモデルマウスによるアトピー性皮膚炎の病態解明
3. 学会等名 第6回総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, Izuhara K
2. 発表標題 The IL-13/periostin/IL-24 pathway regulates epidermal barrier function in atopic dermatitis
3. 学会等名 13th World Immune Regulation Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nunomura S, Ejiri N, Kitajima M, Nanri Y, Arima K, Mitamura Y, Yoshihara T, Fujii K, Takao K, Imura J, Fehling HJ, Izuhara K, Kitajima I
2. 発表標題 Establishment of facial atopic dermatitis with scratching (FADS) mice by deleting Ikk2 in dermal fibroblasts
3. 学会等名 EAACI Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nunomura S, Kitajima I, Ejiri N, Kitajima M, Nanri Y, Izuhara K
2. 発表標題 Facial Atopic Dermatitis with Scratching (FADS) mouse: A novel animal model exhibiting severe itching
3. 学会等名 10th World Congress of Itch (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布村聡、北島勲、江尻直子、北島緑、南里康弘、有馬和彦、三田村康貴、吉原智仁、藤井一希、高雄啓三、井村穰二、出原賢治
2. 発表標題 Facial Atopic Dermatitis Scratching (F A D S) マウスはアトピー性皮膚炎モデルである
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究活動ガイド https://researcher.admin.saga-u.ac.jp/details/425
--

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	出原 賢治 (Izuhara Kenji) (00270463)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	

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
---------	---------