

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17781

研究課題名（和文）新たな治療法の開発に向けた日光角化症における日光変性の表皮への作用機序の解明

研究課題名（英文）To elucidate the mechanism of action of photodamage to the epidermis in actinic keratosis for the development of new treatments.

研究代表者

加藤 裕史（Kato, Hiroshi）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・准教授

研究者番号：30570709

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：日本人日光角化症症例及び有棘細胞癌症例において、疾患の進行と免疫細胞の関係性について検討を行った。病理組織学的検討の結果、表皮の異型性と浸潤するリンパ球数の関係をCD3、CD8の免疫染色を用いて調べたところ表皮細胞の変化が強いもの程リンパ球浸潤が乏しいことがわかった。次にPD-L1、Foxp3について染色を行ったところ、疾患の進行に伴って陽性細胞が増加していた。また、真皮膠原線維の日光変性のGradeと表皮細胞の異型性との間には優位な相関が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の高齢化によって急激に増加した皮膚有棘細胞癌とその前段階の病変である日光角化症において病勢の進行とそのマーカーになる因子の解析を行った。現状、これらの主な治療方法は手術であるが、将来的にこれらをターゲットとした治療が開発されれば、進行したものであっても塗り薬や、注射などでの治療が行える可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between disease progression and immune cells in Japanese patients with solar keratosis and squamous cell carcinoma. Histopathologic examination revealed a relationship between epidermal atypia and the number of infiltrating lymphocytes using immunostaining for CD3 and CD8, indicating that the more epidermal cells were altered, the less lymphocyte infiltration was observed. Next, staining for PD-L1 and Foxp3 showed an increase in positive cells with disease progression. There was also a predominant correlation between the degree of dermal collagen fiber sun damage and epidermal cell atypia.

研究分野：皮膚科学

キーワード：日光角化症 有棘細胞癌

1. 研究開始当初の背景

本邦で急激に進んでいる高齢化に伴って皮膚悪性腫瘍の罹患数も増加の一途を辿っており、早急な対策が求められている。皮膚悪性腫瘍の中で特に紫外線との関係が強いのが有棘細胞癌であり、その早期病変として頻度が最も高いものが日光角化症である。有棘細胞癌は転移を起こし、命に関わる可能性もある疾患であり、転移を起こした場合の5年生存率は病期 I が 92%、病期 II が 82.6%であるのに対し、病期 III のうち所属リンパ節転移を伴う症例では 48%であり、病期 IV においては1年生存率が 0%という報告もある。特に転移を起こした場合、いくつかの殺細胞性抗がん剤が使用されるが、効果としては悪性黒色腫など他の皮膚悪性腫瘍と比較しても不十分であり、早期診断、早期治療が望まれる。

日光角化症は表皮細胞の悪性腫瘍であるが、真皮に強い炎症を来す事も知られており、更に進行した場合その真皮の弾性線維に日光変性という変化を来す。日光角化症と、この炎症細胞、弾性線維の変性との関係についての報告は少なく、この細胞が日光角化症、有棘細胞癌の病勢や病態にどのように関わっているかを検証すべく、研究を計画した。

2. 研究の目的

日光角化症の重症度(表皮細胞の異型性)と炎症細胞及び弾性線維の変性との関連性を解明することにより、それらの機序を利用した将来的な創薬や検査などにつなげる事を目的とした。

3. 研究の方法

2013年4月より2020年3月までに当施設を受診され、日光角化症及び日光角化症をベースとした有棘細胞癌に対して手術を行った85例(日光角化症62例、有棘細胞癌23例)を対象とした。これらの症例の切除標本ブロックを入手し、CD3による免疫染色を用いて真皮に浸潤するリンパ球の数を検討した。その後、CD8、Foxp3、PD-L1による免疫染色を追加した。次にHE標本を用いて表皮細胞の異型性を mild-moderate-severe に分類し、なおかつ弾性線維の変性を de Silva らの分類(da Silva TA et al, J Cutan Pathol, 2007)を用いて 1-3 に分類し、浸潤細胞数との相関を検討した。更に、使用した日光角化症及び有棘細胞癌症例の臨床データを加え、年齢と浸潤リンパ球、日光変性 Grade などのパラメータについて相関関係を検討した。

4. 研究成果

CD3の免疫染色によって真皮に浸潤するリンパ球数を確認したところ、日光角化症では表皮細胞の異型性が強いもの程浸潤リンパ球数が乏しかった(Dunnett's test, $p < 0.05$)。これはCD8陽性細胞も同様であった(Dunnett's test, $p < 0.05$)。一方、Foxp3によって制御性T細胞を染色したところ、それとは対照的に異型性が強い症例ほど浸潤する制御性T細胞数が多く観察された(Dunnett's test, $p < 0.05$)。更にPD-L1についても検討を行ったところ、制御性T細胞と同様の結果が得られた(Dunnett's test, $p < 0.05$)。次に弾性線維の変性と日光角化症の重症度、細胞浸潤数を検討したところ、日光角化症の重症度と弾性線維の変性 Grade との間に相関が見られ(Spearman's rank correlation coefficient, $r = 0.640$)、更に弾性線維の変性が強いほど真皮浅層に浸潤するリンパ球数は減少し(Dunnett's test, $p < 0.05$)、一方制御性T細胞、PD-L1陽性細胞は増加していた(Dunnett's test, $p < 0.05$)。以上より、日光角化症においても免疫細胞がその病勢のマーカーとなることが分かり、日光変性とも相関が得られる事がわかった。

過去の日光角化症における研究では 光発がんに関する研究 光線力学療法による治療の研究 イミキモドによる治療の研究などが報告されている。このうち、イミキモドによる治療の研究では、その作用機序に対する報告が散見され、免疫学的な機序が明らかになってきている。イミキモドはTLR7と結合することによる直接的な自然免疫の活性化を起こし、腫瘍細胞を排除するだけでなく(Navi D, et al Dermatol Online J, 2004)、ランゲルハンス細胞に働きかけ、リンパ節への遊走を増強するような様な仕組みも報告されている(Sauder DN J Am Acad Dermatol, 2000)。今回の我々の研究結果にて制御性T細胞及びPD-L1といった免疫関連因子についても、進行した有

棘細胞癌だけでなく、前癌病変である日光角化症の段階から関連があることがわかり、イミキモドの作用機序解明のみでなく、今後の新規薬剤の開発にも繋がる第一歩となったのではないかと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

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

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