

令和 6 年 4 月 22 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17813

研究課題名（和文）皮膚小型血管炎における抑制性共刺激分子の役割

研究課題名（英文）The role of immune checkpoint molecules in cutaneous vasculitis

研究代表者

宮部 千恵 (Miyabe, Chie)

東京女子医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：80540426

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）：血管炎患者の末梢血T細胞では、PD-1、CTLA-4、TIM-3などの抑制性共刺激因子の発現が上昇していた。血管炎患者の末梢血細胞では、CD4、CD8陽性T細胞が増殖し、PD-1陽性T細胞が増殖している一方で、IL-17陽性T細胞も増殖していた。血管炎患者の皮膚組織でのPD-L1発現は上昇しており、その他の抑制性共刺激分子もそれぞれの分子により異なる発現様式を示した。血管炎患者の血漿中の可溶性PD-L1（sPD-L1）値は、健康人と比べて上昇し、可溶性PD-L1値は、発熱患者で血漿中のsPD-L1値は上昇しており、血中CRP値、クレアチニン値と相関が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、小型血管炎で症状の現れやすい皮膚組織、および末梢血を用いて、小型血管炎発症における抑制性共刺激分子の動態を明らかにした。皮膚血管炎では、T細胞活性化マーカーの発現が上昇している一方で、PD-L1/PD-1による抑制性シグナルも亢進し、皮膚と末梢血で異なる抑制性共刺激因子の構成を示す可能性が示唆された。皮膚血管炎は、全身症状の前駆的な症状を呈することもあれば、逆に自然軽快することも少なくない。この抑制性共刺激因子による免疫反応の制御が、皮膚血管炎の収束に何らかの役割を果たすことが推察され、血管炎の予後の予測に有用な情報の一つになる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated the profile of immune checkpoint molecules in the skin and peripheral blood of patients with vasculitis and healthy donors. We found that some of the inhibitory checkpoint molecules, including programmed cell death 1 receptor (PD-1), were elevated in T-cells in the blood. In addition, programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression was elevated in the skin of patients with vasculitis. Histologically, PD-L1 was highly expressed in the vessels in the skin along with CD4+ and CD8+ T-cell infiltration in patients with vasculitis. Notably, plasma soluble PD-L1 levels were also increased, and these correlated with fever, C-reactive protein, and creatinine titers in patients with vasculitis. Our findings suggest that inhibitory checkpoint molecules might be differentially modulated in the skin and peripheral blood, and that the alteration of the PD-L1/PD-1 axis may be associated with the regulation of T-cell activation in vasculitis.

研究分野：血管炎

キーワード：血管炎 自己免疫性疾患 T細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

T細胞の活性化は、T細胞受容体からの抗原特異的なシグナル(1st Signal)と、共刺激受容体からの非特異的なシグナル(2nd signal)によって制御されている。近年、T細胞上に発現する抑制性共刺激分子であるPD-1の機能不全が、大型血管炎である巨細胞性動脈炎の病態に寄与していることが報告された (Zhang et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017)。さらに、小型血管炎である抗細胞質抗体関連血管炎においても、遺伝学的解析によりPD-1の遺伝子多型が発症に関与する可能性が示唆された (Slot et al., *Clin Immunol.*, 2008)。

抗好中球細胞質抗体関連血管炎、免疫複合体性小型血管炎などの小型血管炎は、皮膚だけでなく腎臓、肺、神経など全身の臓器に多彩な症状を呈するにもかかわらず、明らかな病因・病態が解明されておらず、病態メカニズムに基づいた有効な治療法の確立が求められている。

2. 研究の目的

本研究は、抑制性共刺激分子による免疫制御機構の破綻が小型血管炎の発症・重症化に関与している可能性を検討し、新たな診断・治療法開発の基盤となる知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

(1)皮膚症状のある血管炎患者19名と、健常人16名を研究対象とした。患者の内訳は、皮膚動脈炎5例、IgA血管炎9例、好酸球性肉芽腫性多発血管炎3例、顕微鏡的多発血管炎1例、その他のANCA関連血管炎1例であった。

(2)患者及び健常人より採血を行い、PBMCと血漿を分離した。PBMCを各種蛍光抗体で標識し、フローサイトメトリーで解析した。血漿中の可溶性PD-L1値を化学発光酵素免疫測定法にて測定した。

(3)皮膚検体として、血管炎診断のための皮膚生検、もしくは皮膚良性腫瘍や母斑などの手術で採取された皮膚組織の断端部分を用いた。採取した皮膚組織をホモジナイズし、RNAを精製し、定量的PCR法にて各種抑制性共刺激因子関連分子を定量した。さらに、パラフィン包埋皮膚標本を用いて、免疫染色を行った。一部の皮膚組織では、断片化した皮膚組織から単細胞を分離した後、蛍光抗体で標識し、フローサイトメトリーで解析した。

4. 研究成果

(1)血管炎患者及び健常人より採取した末梢血単核細胞(PBMC)をフローサイトメトリーで解析したところ、血管炎患者のT細胞では、健常人と比べてPD-1、CTLA-4、TIM-3などの抑制性共刺激因子の発現が上昇していた。

(2)血管炎患者のPBMCでは、CD4、CD8陽性T細胞が増殖し、中でもPD-1陽性T細胞が増殖している一方で、IL-17陽性T細胞も増殖していた。

(3)血管炎患者の皮膚組織の定量PCRでは、PD-1発現は健常人と比べて差がなかったが、PD-L1発現は上昇しており、その他の抑制性共刺激分子もそれぞれの分子により異なる発現profileを

示した。

(4)血管炎患者の皮膚組織の免疫染色では、血管に CD4, CD8 陽性 T 細胞が浸潤し、血管周囲に PD-L1 の発現がみられた。

(5)血管炎患者の皮膚に浸潤する T 細胞では、Granzyme B を出す活性化した CD4、CD8 陽性 T 細胞が増殖していた。

(6)血管炎患者の血漿中の可溶性 PD-L1 (sPD-L1)値は、健常人と比べて上昇していた。また、発熱のある患者で血漿中の sPD-L1 値は上昇していた。sPD-L1 値は血中 CRP 値、クレアチニン値と相関していた。

以上の研究結果より、皮膚血管炎では、T 細胞活性化マーカーの発現が上昇している一方、PD-L1/PD-1 による抑制性シグナルも亢進し、皮膚と末梢血で異なる抑制性共刺激因子のプロファイルを示す可能性が示唆された。皮膚血管炎は、全身症状の前駆的な症状を呈することもあれば、逆に自然軽快することも少なくない。抑制性共刺激因子による免疫反応の制御が、皮膚血管炎の収束に何らかの役割を果たす可能性が推察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Itoh Madoka, Fukuya Yasuko, Endo Chihiro, Miyata Ryujin, Miyabe Chie, Tsunemi Yuichiro, Izumi Miki, Ishiguro Naoko	4. 巻 62
2. 論文標題 Lithium carbonate induced Stevens Johnson syndrome: the first case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e165-e167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.16367	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 Miyabe Chie, Oda Takashi, Miyata Ryujin, Miyabe Yoshishige, Ishiguro Naoko	4. 巻 50
2. 論文標題 Nephritis associated plasmin receptor in the cutaneous vessels in IgA vasculitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 102 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16574	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 Murayama Masanori A., Shimizu Jun, Miyabe Chie, Yudo Kazuo, Miyabe Yoshishige	4. 巻 14
2. 論文標題 Chemokines and chemokine receptors as promising targets in rheumatoid arthritis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2023.1100869	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 Miyabe Chie, Dong Yupeng, Ikeda Takaharu, Takahashi Kazuo, Miyabe Yoshishige, Kawakami Tamihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Immune checkpoint molecule expression is altered in the skin and peripheral blood in vasculitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99558-5	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 Miyata Ryujin, Miyabe Chie, Fukuya Yasuko, Tanaka Norina, Tanaka Junji, Ishiguro Naoko	4. 巻 -
2. 論文標題 Skin lesions as the initial sign of systemic relapse in a case of Waldenstrom's macroglobulinemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.15956	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 Hosoya Tadashi, Cordelia Dunai, Michael Benedict D., Miyabe Chie, Nagai Jun, Murooka Thomas T., Miyabe Yoshishige	4. 巻 12
2. 論文標題 Editorial: Targeting the Chemoattractant System in Inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.744290	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 Kimura Keiko, Miyabe Chie, Miyata Ryujin, Fukuya Yasuko, Ishiguro Naoko	4. 巻 48
2. 論文標題 Hypergammaglobulinemic purpura: Does hypergammaglobulinemia cause purpura?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16122	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 Chie Miyabe, Miyabe Yoshishige, Ryujin Miyata, Naoko Ishiguro	4. 巻 4
2. 論文標題 Pathogens in Vasculitis: Is It Really Idiopathic?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 216 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2021-0021	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 Kimura Keiko, Miyabe Chie, Nakamura Shohei, Tochihara Mari, Ishiguro Naoko	4. 巻 48
2. 論文標題 Case of hypergammaglobulinemic purpura successfully treated with colchicine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16078	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 Yoshishige Miyabe, Chie Miyabe, Yoshiko Iwai, Andrew D Luster	4. 巻 3
2. 論文標題 Targeting the Chemokine System in Rheumatoid Arthritis and Vasculitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 182-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2020-0019	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 Miyabe Chie, Nomura Jun, Ikeda Takaharu, Takahashi Kazuo, Kawakami Tamihiro	4. 巻 47
2. 論文標題 Skin biopsies using dermoscopy for earlier diagnosis of intravascular large B cell lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e276-e278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15350	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 Tamihiro Kawakami, Ayaka Kikuchi, Chie Miyabe, Takaharu Ikeda, Sora Takeuchi, Yuto Tamura, Yuka Nishibata, Sakiko Masuda, Daigo Nakazawa, Utano Tomaru, Akihiro Ishizu	4. 巻 38
2. 論文標題 Relationship between lysosomal-associated membrane protein-2 and anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody in the pathogenesis of cutaneous vasculitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 161-165
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 Miyabe Chie, Dong Yupeng, Wakamatsu Kazumasa, Ito Shosuke, Kawakami Tamihiro	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Kojic acid alters pheomelanin content in human induced pluripotent stem cell derived melanocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15260	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 Miyabe Yoshishige, Lian Jeffrey, Miyabe Chie, Luster Andrew D.	4. 巻 15
2. 論文標題 Chemokines in rheumatic diseases: pathogenic role and therapeutic implications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Reviews Rheumatology	6. 最初と最後の頁 731 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41584-019-0323-6	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 Miyabe Chie, Miyabe Yoshishige, Nagai Jun, Miura Noriko N., Ohno Naohito, Chun Jerold, Tsuboi Ryoji, Ueda Hiroshi, Miyasaka Masayuki, Miyasaka Nobuyuki, Nanki Toshihiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Abrogation of lysophosphatidic acid receptor 1 ameliorates murine vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-1973-0	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 Miyabe Chie, Miyabe Yoshishige, Bricio-Moreno Laura, Lian Jeffrey, Rahimi Rod A., Miura Noriko N., Ohno Naohito, Iwakura Yoichiro, Kawakami Tamihiro, Luster Andrew D.	4. 巻 129
2. 論文標題 Dectin-2?induced CCL2 production in tissue-resident macrophages ignites cardiac arteritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 3610 ~ 3624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI123778	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 Miyabe Yoshishige, Miyabe Chie, Mani Vinidhra, Mempel Thorsten R., Luster Andrew D.	4. 巻 4
2. 論文標題 Atypical complement receptor C5aR2 transports C5a to initiate neutrophil adhesion and inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.aav5951	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 Ohashi Ayaka, Murayama Masanori A., Miyabe Yoshishige, Yudoh Kazuo, Miyabe Chie	4. 巻 15
2. 論文標題 Streptococcal infection and autoimmune diseases	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2024.1361123	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Chie Miyabe, Andrew Luster, Tamihiro Kawakami
2. 発表標題 Dectin-2-induced CCL2 production in cardiac macrophages ignites vascular inflammation
3. 学会等名 日本皮膚科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chie Miyabe, Yoshishige Miyabe, Laura Moreno, Jeffrey Lian, Rod A. Rahimi, Noriko N. Miura, Naohito Ohno, Yoichiro Iwakura, Tamihiro Kawakami, Andrew D. Luster2
2. 発表標題 Dectin-2-induced CCL2 production in cardiac macrophages ignites vascular inflammation
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会
4. 発表年 2019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
---------	---------