

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08303

研究課題名（和文）ざ瘡の上皮-免疫微小環境の解明

研究課題名（英文）Epithelial-immune microenvironment (EIME) in acne

研究代表者

大日 輝記 (Dainichi, Teruki)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：20423543

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）：申請者は、ざ瘡が、TH17型炎症、角化異常、脂質・酸化ストレス異常の3点で乾癬に似ている可能性に着目し、ざ瘡で「炎症の回路」という概念を初めて提唱した。本研究ではざ瘡の発症における上皮-免疫細胞間の回路に着目し、新規治療の創出や予防に結びつけることを目的とした。実験動物を用いた毛包脂腺系の病態評価について、第1に、Rhino マウスを米国ジャクソン研究所より導入、ケミカルピーリング経過中のトランスクリプトーム解析を実施した。第2に、B6マウスで、脂肪酸の連続外用によるざ瘡様皮膚疹の誘導系を確立し、候補低分子化合物による発症抑制を評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ざ瘡は患者数でも経済規模でも人類最大の皮膚疾患でありながら、治療面において、1982年に発見されたイソトレチノインによるざ瘡の抑制作用に匹敵する進歩は40年以上みられない。とくに本邦ではざ瘡の基礎研究にかかわる研究者はごく限られる。本研究は、ざ瘡という疾患において、研究面で今後、アトピー性皮膚炎や乾癬の領域に匹敵する発展をリードし、先進的な取り組みとして位置づけることができる。

研究成果の概要（英文）：This study addresses the epithelial-immune cell circuit in the pathogenesis of acne, leading to the creation of novel therapies and prevention. To evaluate the pathology of the follicular sebaceous gland system in experimental animals, first, Rhino mice were introduced from The Jackson Laboratory, USA, and transcriptome analysis was performed during the course of chemical peeling. Second, an acne animal model system was established using B6 mice by continuous topical application of fatty acids, and the suppression of the development of the disease by candidate low-molecular-weight compounds was evaluated.

研究分野：皮膚科学

キーワード：ざ瘡

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ざ瘡(にきび)は患者が多く市場規模が最も大きい皮膚疾患のひとつである。毛包漏斗部の角化異常、脂腺の活性化、*Cutibacterium acnes* の増殖を特徴とするが必ずしも一元的な感染症に当たらない。ざ瘡の診療において残された課題はその治療と予防である。本邦では、抗菌薬の外用や内服に加えて、レチノイドおよび過酸化ベンゾイルの外用がようやく適用できるようになったものの、国際的視点においては、1982年のイソトレチノインによるざ瘡の抑制効果の発見に匹敵する進展はその後の40年間みられない。毛包脂腺系を場とする点、ステロイドや免疫抑制剤でむしろ誘発される点で他の炎症性皮膚疾患と大きく異なり、病態の理解も十分に進んでいるとはいえない。

ざ瘡や慢性膿皮症は先天性自己炎症症候群の一所見としても生じうるため、臓器特異的自己炎症性疾患としてとらえることもできる。申請者は、場は異なるものの、以下の3点で、毛包間上皮を場とする慢性炎症性疾患である「乾癬」に似ている可能性を考えた。

- 第1に、好中球の遊走と、Tヘルパー(T_H)17型リンパ球の活性化とを伴う慢性炎症である。
- 第2に、レチノイドによる角化の正常化が治療に結びつく。
- 第3に、高脂肪食などの脂質代謝異常、酸化ストレス異常が疾患の増悪因子となる。

乾癬の炎症における上皮の役割は必ずしも明らかにされていなかった。申請者は、上皮細胞内のTRAF6シグナルの活性化が乾癬の必要条件であること(Matsumoto et al., 2018)、p38-MAPキナーゼの活性化が十分条件となることを示した(Sakurai et al., 2019)。そして上皮-免疫微小環境(epithelial-immune microenvironment; EIME)という概念を発表し、アトピー性皮膚炎や乾癬などの皮膚を場とする慢性炎症は上皮を中心とする炎症の回路で説明できることを提唱した(Dainichi et al., 2018)。

以上の研究成果をふまえ、これまでに臨床的に知られたざ瘡に特徴的な臨床像や経過も、この概念で説明が可能であり、慢性炎症の回路が成立するのではないかと仮説を立てた。本研究課題の核心をなす学術的「問い」は「ざ瘡は、毛包脂腺系の上皮細胞と免疫細胞の間にどのような回路が成立することで生じ、慢性炎症となるのか」および「新たな切り口による病態の理解に基づいた革新的な治療・予防提案が可能か」の2点である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、第1にざ瘡における上皮-免疫間の「回路」に焦点を当てて病態を明らかにすること、第2に新たな治療薬の創出や予防法の開発に結びつけることである。

3. 研究の方法

- 1) 自然発症ざ瘡モデル動物のRhinoマウスにおけるケミカルピーリング施術のトランスクリプトーム解析

Rhinoマウスは加齢に伴い角栓や微小嚢胞を自然発症するため、古典的なざ瘡モデル動物として知られている。また、30%サリチル酸マクロゴールピーリングは角層のみに作用する最浅層ピーリング剤として1999年に上田説子博士が発明した(Dainichi et al., 2008)。ざ瘡、および皮膚の若返りに効果があり、施術により非炎症性面皰、炎症性ざ瘡とも減少することが医師主導型ランダム化試験で示されている。

12-24週齢のRhinoマウスに対して30%サリチル酸マクロゴールピーリングを施行し、3時間後の施術部皮膚のトランスクリプトームをRNA-Seqにより対照処置群と比較した。また、1週間おき、計4回のピーリングを行った1週間後の施術部皮膚についても同様に対照群と比較した。

- 2) 脂肪酸誘発ざ瘡モデル動物の最適化および治療候補となる低分子化合物の探索

マウスに高脂肪食を与え続けると実験的乾癬が増悪する一方、角栓を伴う顕微鏡的毛包炎を発症する一方、脂肪酸を皮膚に塗布するだけでも同様の変化を生じる(Nakamizo et al., 2021)。これをざ瘡のモデル動物として、当施設で最適化を行った。次に、乾癬型皮膚炎との類似点に着目

して、各種の低分子化合物ならびに生物学的製剤を用いて、発症抑制効果を評価した。

4. 研究成果

1) 自然発症ざ瘡モデル動物の Rhino マウスにおけるケミカルピーリング施術のトランスクリプトーム解析

施術の 3 時間後の時点で組織学的に角層が菲薄化する。施術部皮膚のトランスクリプトームにおいて、処置群では対照群に比べて、転写調節にかかわる遺伝子群の発現促進、また炎症や細胞死にかかわる遺伝子群の発現低下がみられた。1 週おき 4 回施術 1 週間後の時点では、組織学的に微小嚢胞の形成には対照群、処置群の両群間で明らかな違いはみられなかった。トランスクリプトームにおいて、処置群では対照群に比べて分化関連遺伝子、炎症関連遺伝子の低下がみられた。

2) 脂肪酸誘発ざ瘡モデル動物の最適化および治療候補となる低分子化合物の探索

脂肪酸の調整、施術量および評価のタイミングについて最適化を完了した。続いて、1 つの低分子化合物について、角栓の形成および炎症の程度等を指標に予備実験による治療効果判定を終了した。その他複数の低分子化合物、生物製剤について評価を継続している。

なお、本研究課題の研究成果の一部について特許出願を予定している。

< 引用文献 >

- Dainichi T, Kitoh A, Otsuka A, Nakajima S, Nomura T, Kaplan DH, Kabashima K. The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Immunol* 2018;19(12):1286-98.
- Dainichi T, Ueda S, Furue M, Hashimoto T. By the grace of peeling: the brace function of the stratum corneum in the protection from photo-induced keratinocyte carcinogenesis. *Arch Dermatol Res* 2008;300 Suppl 1:S31-8.
- Matsumoto R, Dainichi T, Tsuchiya S, Nomura T, Kitoh A, Hayden MS, et al. Epithelial TRAF6 drives IL-17-mediated psoriatic inflammation. *JCI Insight* 2018;3(15).
- Nakamizo S, Honda T, Sato T, Al Mamun M, Chow Z, Duan K, et al. High-fat diet induces a predisposition to follicular hyperkeratosis and neutrophilic folliculitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148(2):473-85 e10.
- Sakurai K, Dainichi T, Garcet S, Tsuchiya S, Yamamoto Y, Kitoh A, et al. Cutaneous p38 mitogen-activated protein kinase activation triggers psoriatic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(4):1036-49.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Tanaka H, Ishii N, Koga H, Izumi K, Matsui T, Dainichi T. | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 Linear immunoglobulin A bullous dermatosis complicating ulcerative colitis after a missed abortion | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Dermatology | 6. 最初と最後の頁 656 ~ 658 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2022.4344 | 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 Nakagawa Yujin, Egawa Gyohei, Miyake Toshiya, Nakajima Saeko, Otsuka Atsushi, Nomura Takashi, Kitoh Akihiko, Dainichi Teruki, Sakabe Jun-ichi, Shibaki Akihiko, Tokura Yoshiki, Honda Tetsuya, Kabashima Kenji | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 A Phenotypic Analysis of Involucrin ⁺ Membrane-Bound Ovalbumin Mice after Adoptive Transfer of Ovalbumin-Specific CD8 ⁺ T Cells | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 JID Innovations | 6. 最初と最後の頁 100127 ~ 100127 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xjidi.2022.100127 | 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 Goto K, Kogame T, Kusuba N, Endo Y, Dainichi T, Kabashima K. | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 Necrotizing fasciitis with slow progression in a patient with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Dermatology | 6. 最初と最後の頁 279 ~ 280 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2022.4249 | 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 Dainichi Teruki, Nakano Yuri, Doi Hiromi, Nakamizo Satoshi, Nakajima Saeko, Matsumoto Reiko, Farkas Thomas, Wong Pui Mun, Narang Vipin, Moreno Traspas Ricardo, Kawakami Eiryu, Guttman-Yassky Emma, Dreesen Oliver, Litman Thomas, Reversade Bruno, Kabashima Kenji | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 C10orf99/GPR15L Regulates Proinflammatory Response of Keratinocytes and Barrier Formation of the Skin | 5. 発行年 2022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.2022.825032 | 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 該当する |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Que Lusheng, Li Yingfang, Dainichi Teruki, Kukimoto Iwao, Nishiyama Tomoaki, Nakano Yuri, Shima Kaori, Suzuki Tadaki, Sato Yuko, Horike Shinichi, Aizaki Hideki, Watashi Koichi, Kato Takanobu, Aly Hussein H., Watanabe Noriyuki, Kabashima Kenji, Wakae Kousho, Muramatsu Masamichi | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Interferon-gamma induced APOBEC3B contributes to Merkel cell polyomavirus genome mutagenesis in Merkel cell carcinoma. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Investigative 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) 10.1016/j.jid.2021.12.019 | 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 Dainichi Teruki, Kabashima Kenji, Ivanov Ivaylo I., Goto Yoshiyuki | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Editorial: Regulation of Immunity by Non-Immune Cells | 5. 発行年 2021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.2021.770847 | 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 Otsuka Masayuki, Egawa Gyohei, Dainichi Teruki, Okuno Toshiaki, Ishida Yoshihiro, Chow Zachary, Asahina Ryota, Miyake Toshiya, Nomura Takashi, Kitoh Akihiko, Yokomizo Takehiko, Kabashima Kenji | 4. 巻 142 |
| 2. 論文標題 Cutaneous Liver X Receptor Activation Prevents the Formation of Imiquimod-Induced Psoriatic Dermatitis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology | 6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1237.e1 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2021.08.432 | 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 Nita Akihiro, Matsumoto Akinobu, Tang Ronghao, Shiraishi Chisa, Ichihara Kazuya, Saito Daisuke, Suyama Mikita, Yasuda Tomoharu, Tsuji Gaku, Furue Masutaka, Katayama Bumpei, Ozawa Toshiyuki, Murata Teruasa, Dainichi Teruki, Kabashima Kenji, Hatano Atsushi, Matsumoto Masaki, Nakayama Keiichi I. | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 A ubiquitin-like protein encoded by the “noncoding” RNA TINCR promotes keratinocyte proliferation and wound healing | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 PLOS Genetics | 6. 最初と最後の頁 e1009686 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1009686 | 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 Dainichi Teruki, Kaku Yo, Izumi Maiko, Kataoka Koki, Morishita Yoshiko, Koga Hiroshi, Ishii Norito | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 Anti BP230 type papular non bullous pemphigoid with granular immunoglobulin G deposition at the papillary dermis | 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) 10.1111/1346-8138.16070 | 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 Suezawa Mei, Dainichi Teruki, Kaku Yo, Izumi Maiko, Kataoka Koki, Ishii Norito, Koga Hiroshi, Izumi Kentaro, Nishie Wataru | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor associated mucous membrane pemphigoid | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Dermatology | 6. 最初と最後の頁 1584 ~ 1587 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16061 | 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 Mori A., Kaku Y., Dainichi T. | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Erythema punctatum Higuchi: reconsidering its relationship with adrenergic urticaria and eruptive pseudoangiomatosis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology | 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/jdv.17474 | 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 Adachi Akimasa, Honda Tetsuya, Dainichi Teruki, Egawa Gyohei, Yamamoto Yosuke, Nomura Takashi, Nakajima Saeko, Otsuka Atsushi, Maekawa Masamitsu, Mano Nariyasu, Koyanagi Naoto, Kawaguchi Yasushi, Ohteki Toshiaki, Nagasawa Takashi, Ikuta Koichi, Kitoh Akihiko, Kabashima Kenji | 4. 巻 148 |
| 2. 論文標題 Prolonged high-intensity exercise induces fluctuating immune responses to herpes simplex virus infection via glucocorticoids | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology | 6. 最初と最後の頁 1575 ~ 1588.e7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.04.028 | 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 Dainichi T., Kaku Y., Izumi M., Kataoka K. | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 Successful treatment of severe blepharitis in a patient with atopic dermatitis by topical delgocitinib | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology | 6. 最初と最後の頁 1119 ~ 1120 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.14651 | 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 Yamamoto Yasuo, Otsuka Atsushi, Ishida Yoshihiro, Wong Lai San, Seidel Judith A., Nonomura Yumi, Nakashima Chisa, Nakajima Saeko, Kitoh Akihiko, Nomura Takashi, Dainichi Teruki, Honda Tetsuya, Amano Wataru, Konishi Noriko, Hayashi Mikio, Matsushita Mutsuyoshi, Kabashima Kenji | 4. 巻 148 |
| 2. 論文標題 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide promotes cutaneous dendritic cell functions in contact hypersensitivity | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology | 6. 最初と最後の頁 858 ~ 866 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.02.005 | 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 Tahara Jumpei, Dainichi Teruki, Kaku Yo, Kataoka Tatsuki, Kishimoto Hideaki, Kogame Toshiaki, Kabashima Kenji | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 Temporal triangular alopecia confined to the frontal scalp | 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) 10.1111/1346-8138.15776 | 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 Hirano Tomoko, Honda Tetsuya, Kanameishi Shuto, Honda Yuki, Egawa Gyohei, Kitoh Akihiko, Nakajima Saeko, Otsuka Atsushi, Nomura Takashi, Dainichi Teruki, Yaguchi Tomonori, Inozume Takashi, Kataoka Tatsuki R., Tamada Koji, Kabashima Kenji | 4. 巻 148 |
| 2. 論文標題 PD-L1 on mast cells suppresses effector CD8+ T-cell activation in the skin in murine contact hypersensitivity | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology | 6. 最初と最後の頁 563 ~ 573.e7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2020.12.654 | 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3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Dainichi T, Matsumoto R, Sakurai K, Kabashima K. |
| 2. 発表標題 Necessary and sufficient conditions for keratinocytes to induce psoriatic dermatitis |
| 3. 学会等名 1st ISID 2023 Meeting, Tokyo, 2023 (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Dainichi T, Nakano Y, Doi H, Nakamizo S, Nakajima S, Farkas T, Wong PM, Narang V, Moreno Traspas R, Kawakami E, Guttman-Yassky E, Dreesen O, Litman T, Reversade B, Kabashima K. |
| 2. 発表標題 C10orf99/2610528A11Rik induces keratinocyte proinflammatory response and regulates lipid metabolism and barrier formation of the skin. |
| 3. 学会等名 51st Annual ESDR Meeting, Amsterdam, Netherlands, 2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Dainichi T, Nakano Y, Doi H, Nakamizo S, Nakajima S, Matsumoto R, Farkas T, Wong PM, Narang V, Moreno Traspas R, Kawakami E, Guttman-Yassky E, Dreesen O, Litman T, Reversade B, Kabashima K. |
| 2. 発表標題 C10orf99 governs keratinocyte inflammatory response and barrier formation of the skin. |
| 3. 学会等名 SID 2022 Annual Meeting, Concurrent Symposium, Portland, Oregon, USA, 2022 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022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 |
|---------|---------|
|---------|---------|