

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08341

研究課題名（和文）肥満と関連した乾癬におけるエピジェネティクスを介した病態制御の解明

研究課題名（英文）Epigenetic regulation of obesity-associated psoriasis

研究代表者

柴田 彩（Shibata, Sayaka）

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50613105

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）：乾癬は疾患の発症や増悪に環境要因の影響を受けやすく、その中でも食餌性の因子が皮膚炎の増悪に関係していることが疫学的に知られている。本研究では食餌性因子が細胞のエピゲノム書き換えを引き起こし、細胞が炎症性の機能を獲得する可能性につき、検証した。食餌性因子として、高脂肪食に加え、代謝に関連した食餌性因子の制限により、皮膚炎の増強および減弱を検討した。高脂肪食は皮膚炎の増強、代謝に関連した食餌性因子の制限により、皮膚炎の減弱が見られ、細胞内代謝に起因するエピジェネティクス環境の変化が遺伝子発現変化を誘導していることが示唆された。本研究は先進ゲノム支援の支援を受けている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果の学術的意義として、食餌性因子の代謝産物が細胞のエピジェネティクス環境を変化させ、遺伝子発現を制御する可能性を提示できた。また、研究成果の社会的意義として、食餌性因子が乾癬の増悪に与える影響を明らかにすることにより、食事療法を通じた乾癬の予防の重要性や新たな治療法を提示できた。これらの結果により、摂取する食事によっては、乾癬の新規発症や増悪を抑制し、予防医療へと発展することが期待されると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Psoriasis is known to be influenced by environmental factors, particularly dietary factors, which can exacerbate skin inflammation. This study examines how dietary factors may lead to changes in the epigenome of cells, potentially causing them to acquire inflammatory functions. We focused on the effects of high-fat diets as well as amino acid-restricted diets on the severity of skin inflammation. Our findings suggest that high-fat diets worsen skin inflammation, while restricting amino acid reduces it. Metabolites due to the restriction of amino acid may lead to alterations in epigenetic modifications. This study was also supported by Platform for Advanced Genome Science to perform single-cell analysis for further elucidation of these mechanisms.

研究分野：皮膚免疫、エピジェネティクス

キーワード：エピジェネティクス 皮膚免疫 乾癬 慢性炎症性疾患

1. 研究開始当初の背景

個々の細胞は自身が受ける刺激や置かれる環境に応じて、核内におけるクロマチンの環境を柔軟に変化させ、遺伝子発現を制御している。近年、肥満および肥満を基盤としたメタボリックシンドロームの病態において、種々の免疫細胞におけるエピゲノムの変化が見られることが報告されている。食生活などの環境要因に起因するエピジェネティックな修飾変化は、遺伝的要因となる突然変異より高頻度に生じ、環境要因が持続することによる蓄積性を持つ。一方で、エピジェネティックな動態は可塑性があり、細胞が置かれる環境の変化に応じて、元のクロマチンの構造に戻る。また、乾癬患者において、生活指導による食生活の改善および運動療法により、肥満およびメタボリックシンドロームの改善と相関して、乾癬の皮疹が軽快することがある。これらは食生活や運動などの環境要因による皮膚炎の増悪および改善において、細胞のエピジェネティックな環境が関与している可能性を示唆している。

申請者は外的なストレス刺激に応答し、クロマチン構造を修飾するエピジェネティック制御因子が細胞のエピゲノムを変化させ、細胞の反応性を変化させていることを明らかにした (Shibata S et al. *J Exp Med.* 2020)。この結果はストレスという環境要因により、細胞が機能的な変化を獲得することにより、炎症の増強が生じうることを示しており、本研究では、食餌性因子という環境要因により、細胞が炎症性の機能を獲得することにより、皮膚炎の悪化に寄与する可能性について検証することにした。

2. 研究の目的

これらの背景をもとに、本研究では、食餌性の因子が免疫細胞の機能的な変化を誘導するかを明らかにすべく、複数の食餌性因子によるマウスの皮膚炎の評価を行なった。食餌性因子が細胞の機能的な変化を誘導する場合、細胞内代謝に関連した経路や因子がエピジェネティックな環境を変化させ、エピゲノムの書き換えに関与しているかを明らかにすることにより、食事療法を通じた乾癬の予防および治療の新たな方法を提示できると考えられた。

3. 研究の方法

本研究では、食餌性の因子として、高脂肪食、および特定のアミノ酸を欠失させた食事を挙げ、それぞれをマウスに一定期間、摂取させた。その後、イミキモド外用による皮膚3型炎症を導入し、皮膚炎の評価として、耳の厚さを経時的に測定した。また、HE染色、免疫学的組織染色、皮膚における遺伝子発現評価を行なった。

特定のアミノ酸を欠失させた食事については、その代謝産物がヒストン修飾に影響を与える可能性が示唆されている。本研究では、特定のアミノ酸を欠失させることにより、マクロファージにおけるヒストン修飾が変化するかをウェスタンブロット法にて検証した。さらに、ヒストン修飾に関するクロマチン免疫沈降を行い、標的となる遺伝子を同定することにより、エピゲノムの書き換えの有無を評価した。

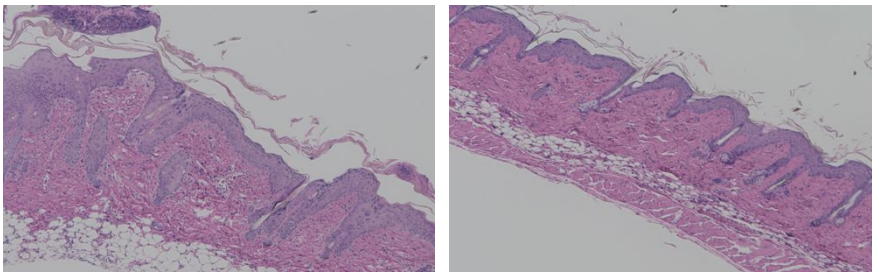
4 . 研究成果

高脂肪食摂取のマウスでは皮膚炎が増強し、特定のアミノ酸を欠失させた食事を摂取したマウスでは皮膚炎が減弱した。白丸()が特定のアミノ酸を欠失させた食事を摂取した群、黒四角()が通常食摂取した群であり、マウスの耳の肥厚を経時的に評価している。

皮膚炎の減弱と一致し、特定のアミノ酸を欠失させた食事を摂取した群において、表皮の肥厚や皮膚の細胞浸潤は減弱し、皮膚における 3 型炎症に関連した遺伝子の発現の低下が見られた。

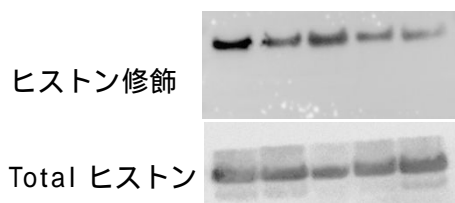
通常食群

アミノ酸制限食群



特定のアミノ酸を制限した状況下において、マクロファージにおけるヒストン修飾について検証したところ、一部のヒストン修飾において、その発現量の減弱が見られた。

0 4 8 12 24 (hr)



食餌性因子が皮膚 3 型炎症に影響を与えることが明らかになった。特定のアミノ酸を制限した食事は、細胞内代謝に関連した経路を通じて、ヒストン修飾を変化させ、細胞におけるエピゲノムの書き換えに関与している可能性が示唆された。今後、ヒストンメチル化因子による修飾変化から統合解析を行い、細胞内における分子メカニズムを明らかにする。

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
研究分担者	佐藤 伸一 (Sato Shinichi) (20215792)	東京大学・医学部附属病院・教授 (12601)	

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