

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08342

研究課題名(和文)皮膚疾患の病態におけるD-DTの機能解析と新規治療法開発への展開

研究課題名(英文) Analysis of D-DT Function in the Pathophysiology of Skin Disorders and Its Implications for Novel Therapeutic Approaches

研究代表者

清水 忠道 (Shimizu, Tadamichi)

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：70260396

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)：マクロファージ移動抑制因子の機能的ホモログであるD-ドパクロムトートメラーゼ(D-DT)が病態サイトカインとしての機能を有する可能性が報告されている。本研究では、D-DTの生物学的機能とそのアトピー性皮膚炎、乾癬、および強皮症などの自己免疫疾患の病態における関与を、D-DT Tgマウスを用いてWTマウスと比較解析した。その結果、D-DT Tgマウスを用いたアトピー性皮膚炎や乾癬のマウスモデルでは、WTマウスと比較して炎症反応が顕著に高いことが症状および組織学的に確認された。強皮症モデルマウスにおいては、D-DT Tgマウスの真皮は肥厚し、浸潤細胞がWTマウスよりも多いことが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の研究室では、様々な疾患におけるMIFの役割について多くの知見を有しており、さらにMIFのtransgenic (Tg)マウス、MIFノックアウトマウス、D-DT Tgマウスを所有している。これらのマウスを用いて、アトピー性皮膚炎、乾癬、強皮症におけるD-DTの機能をMIFと異同を詳細に解析できるのは、我々のグループのみである。このことから本研究の学術的意義は高い。本研究から得られる知見は他のアレルギー疾患、炎症性疾患、自己免疫性疾患の病態の解明にも繋がることを期待され、それらの疾患の治療薬開発にも貢献する。以上より、本研究は臨床医学・基礎医学の両方の発展に大きく寄与する研究と考える。

研究成果の概要(英文)：Atopic dermatitis, an allergic dermatitis, psoriasis, an inflammatory skin disease, and scleroderma, an autoimmune disease, are all multifactorial diseases in which genetic predisposition and environmental factors are involved. Recently, it has been reported that D-dopachrome tautomerase (D-DT), a functional homolog of the macrophage migration inhibitory factor, may function as a symptomatic cytokine. In this study, the biological function of D-DT was analyzed in the pathophysiology of autoimmune diseases such as atopic dermatitis, psoriasis, and scleroderma using D-DT Tg mice in comparison to WT mice. It was clinically and histologically confirmed that the inflammatory response was predominantly higher in atopic dermatitis and psoriasis mouse models using D-DT Tg mice than in WT mice. It was confirmed that the dermal thickness and cell infiltration of D-DT Tg mice were stronger than those of WT mice with scleroderma model mice.

研究分野：医学

キーワード：D-ドパクロムトートメラーゼ MIF アトピー性皮膚炎 乾癬 強皮症 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

アレルギー性皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎, 炎症性皮膚疾患である乾癬, 自己免疫疾患である強皮症は, いずれも遺伝的素因と環境因子が共に関与する多因子疾患である。マクロファージ遊走阻止因子 (Macrophage migration inhibitory factor: MIF) は, 炎症性サイトカインのひとつであり, 我々は以前よりアレルギー性疾患や炎症性疾患における MIF の関与について研究してきた。我々の研究成果も含め, MIF の機能に関してはこれまでに多くの報告があり, MIF は炎症反応のみならずアレルギーや細胞の増殖やアポトーシス, 癌の進展など様々な生物現象に関与している。また, 肥満細胞から産生される MIF を介した強皮症の線維化や (Kanbe N et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2000), MIF の遺伝子多型が強皮症の重症度に相関すること (Benedek G, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2018) が報告され, MIF と強皮症との関係も示唆されている。

我々は MIF の多機能性に着目し, 様々な疾患に広く適応できる新規治療ターゲットとして研究を継続していた。この研究過程で, MIF とアミノ酸配列 (ヒトで 34%, マウスで 27%) と立体構造の相同性が非常に高い D-dopachrome tautomerase (D-DT) も炎症性サイトカインとして機能する可能性や (Merk M et al. PNAS, 2011), D-DT が MIF と同様に CD74 を受容体とすることが報告された。我々も温熱刺激が誘導するアポトーシスにおいて, D-DT が MIF を補完するように作用することを見出した (Yoshihisa Y et al. FASEB J, 2016)。しかし一方で, D-DT の CD74 内における結合部位は MIF と異なっており, それにより機能的差異があるのか? CD74 以外に D-DT 独自の受容体が存在するのか? D-DT は各種疾患の病態に関与しているのか? など多くの不明点が存在する。したがって新規治療薬の開発には MIF との機能的差異を含めた D-DT の生物学的機能や D-DT の各種疾患への関与の解明が必須であると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では, D-DT の生物学的機能を MIF と比較解明し, アトピー性皮膚炎, 乾癬および強皮症など自己免疫疾患の病態における D-DT の関与の解明を目的とする。さらに, この知見に基づき疾患特異的かつ効果的な新規治療法の開発を試みる。特に, より生体に近い状態で D-DT の機能を解明するために, 作製したこれら炎症性疾患モデルマウスで D-DT Tg マウスを用いて解析を行う。

## 3. 研究の方法

卵白アルブミン(OVA)の経皮感作により作製したアトピー性皮膚炎モデルマウス, イミキモドはイミキモド塗布により作製した乾癬モデルマウスおよび皮下へのプレオマイシン局所注入により作製した強皮症モデルマウスをそれぞれ D-DT Tg マウスと WT マウスに適用し, 皮膚の炎症症状(紅斑, 腫脹, 鱗屑, 痂皮), 病変部の組織学的解析を WT マウスと比較検討した。

## 4. 研究成果

アトピー性皮膚炎, 乾癬のモデルマウスを用いた解析において, D-DT Tg マウスでは WT マウスに比べて皮膚の炎症症状(紅斑, 腫脹, 鱗屑, 痂皮)が優位に高いことや, 組織学的な浸潤細胞が増加していることが確認された。強皮症のマウスモデル解析では, D-DT Tg マウスは WT マウスに比べて真皮は肥厚し, 真皮への浸潤細胞が多いことが確認された。新たに D-DT KO マウスも作製しており, 両マウスを用いて詳細な解析を行う予定である。D-DT は様々な臓器に発現しており, 皮膚疾患を含め様々な炎症性疾患に関与している可能性が高い。本研究から得られる D-

DT に関する知見は、他のアレルギー疾患、炎症性疾患、自己免疫性疾患の病態の解明にも繋がることが期待され、今後、炎症性疾患の治療薬開発にも貢献することが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Makino T, Mizawa M, Takemoto K, Shimizu T.	4. 巻 14;49(3):
2. 論文標題 Expression of hornerin in skin lesions of atopic dermatitis and skin diseases.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Clin Exp Dermatol .	6. 最初と最後の頁 255-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ced/llad297.	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 Mizawa M, Makino T, Oshima M, Hayashi M, Shimizu T.	4. 巻 50(5)
2. 論文標題 Two cases of generalized granuloma annulare successfully treated with an excimer laser.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e155-e156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16675.	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 Takemoto K, Makino T, Kagoyama K, Furukawa F, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 50(9)
2. 論文標題 Immune thrombocytopenic purpura caused by immune checkpoint inhibitors for uveal malignant melanoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e292-e294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16800	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 Makino T, Mizawa M, Takemoto K, Yamamoto S, Shimizu T	4. 巻 32(12)
2. 論文標題 Altered expression of S100 fused-type proteins in an atopic dermatitis skin model.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Exp Dermatol.	6. 最初と最後の頁 2160-2165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.14797.	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 Makino Teruhiko, Mizawa Megumi, Takemoto Keita, Yamamoto Seiji, Shimizu Tadamichi	4. 巻 32
2. 論文標題 Altered expression of S100 fused type proteins in an atopic dermatitis skin model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 2160 ~ 2165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.14797	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 Kitayama Shohei, Makino Teruhiko, Hayashi Masao, Mizawa Megumi, Ishii Norito, Hashimoto Takashi, Shimizu Tadamichi	4. 巻 50
2. 論文標題 Usefulness of immunofluorescence overlay antigen mapping in the identification of autoantigen in anti p200 pemphigoid	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1194 ~ 1198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16810	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 Torai R, Makino T, Matsui Y, Shimizu T.	4. 巻 61(2)
2. 論文標題 Adult T-cell leukemia/lymphoma showing parakeratosis variegate.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e59-e61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.15639.	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 Kitayama S, Makino T, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 49(5)
2. 論文標題 Newborn twins with neonatal pemphigoid gestationis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e157-e158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16291.	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 Makino T, Kataoka K, Kitayama S, Mizawa M, Shimizu T	4. 巻 49(7)
2. 論文標題 SuSuccessful treatment with excimer laser for cutaneous lesion of sarcoidosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e236-e237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16357.	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 Mizawa M, Makino T, Furukawa F, Torai R, Shimizu T.	4. 巻 49(4)
2. 論文標題 Efficacy of Q-switched ruby laser treatment for pigmented fungiform papillae of the tongue.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e133-e134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16270.	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 Yamagishi N, Takahashi JI, Zhou Y, Yokoyama S, Makino T, Shimizu T, Sakurai H.	4. 巻 45(10)
2. 論文標題 Non-canonical Regulation of EGFR by the Air Pollutant 9,10-henanthrenequinone.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 1553-1558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00489.	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 Makino T, Sugiyama H, Oshima M, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 186(5)
2. 論文標題 Cutaneous gnathostomiasis caused by Gnathostoma spinigerum.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Br J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e198-e199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.21007.	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 Kitayama S, Makino T, Hayashi M, Furukawa F, Torai R, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T.	4. 巻 1:32(4)
2. 論文標題 A case of linear IgA disease with IgA antibodies to type VII collagen demonstrated by immunofluorescence overlay antigen mapping.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 553-554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2022.4312.	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 Makino T, Terada Y, Mizawa M, Hirono K, Adachi Y, Aoki S, Kubo A, Shimizu T.	4. 巻 47(10)
2. 論文標題 Identification of a de novo mutation of the elastin gene by targeted exome sequencing in autosomal dominant cutis laxa.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Exp Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1895-1897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.15303.	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 Andoh T, Yoshihisa Y, Rehman MU, Tabuchi Y, Shimizu T.	4. 巻 185
2. 論文標題 Berberine induces anti-atopic dermatitis effects through the downregulation of cutaneous EIF3F and MALT1 in NC/Nga mice with atopy-like dermatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 114439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2021.114439.	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 Yoshihisa Y, Rehman MU, Andoh T, Tabuchi Y, Makino T, Shimizu T.	4. 巻 35
2. 論文標題 Overexpression of D-dopachrome tautomerase increases UVB-induced skin tumorigenesis in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 e21671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202002631RRR	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 Yoshida N, Yamamoto S, Hamashima T, Okuno N, Okita N, Horikawa S, Hayashi M, Dang TC, Nguyen QL, Nishiyama K, Makino T, Ishii Y, Tomihara K, Shimizu T, Shibuya M, Noguchi M, Sasahara M.	4. 巻 11;118(19)
2. 論文標題 Dysregulation of Amphiregulin stimulates the pathogenesis of cystic lymphangioma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA.	6. 最初と最後の頁 e2019580118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2019580118.	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 Makino T, Kagoyama K, Murabe C, Nakamura T, Shimizu T.	4. 巻 13;101(1)
2. 論文標題 Association of Development of Solar Elastosis with Increased Expression of Fibrillin-1, LTBP-2 and Fibulin-4 in Combination with Decreased Expression of LTBP-4.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol.	6. 最初と最後の頁 adv00372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3738.	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 Tohmatsu Y, Imura J, Sakai T, Takagi K, Minamisaka T, Tanaka S, Noguchi A, Nakajima T, Nagata T, Makino T, Shimizu T, Fujii T.	4. 巻 Jan;129(1)
2. 論文標題 Expression of laminin-5 gamma 2 chain predicts invasion of extramammary Paget's disease cell	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 APMIS.	6. 最初と最後の頁 3-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apm.13086.	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16件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Shimizu T.
2. 発表標題 The role of MIF and its homologue D-dopachrome tautomerase in photocarcinogenesis.
3. 学会等名 First International Societies for Investigative Dermatology (ISID) 2023 Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水忠道
2. 発表標題 光老化 - サイトカインとの関連より
3. 学会等名 第19回加齢皮膚医学研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Makino T, Yamamoto S, Tabuchi Y, Mizawa M, Takemoto K, Shimizu T.
2. 発表標題 Loss of pinin induces differentiation of human epidermal keratinocytes.
3. 学会等名 International Societies for Investigative Dermatology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 牧野輝彦, 要藤歩美, 藤田邦子, 大嶋 都, 虎井僚太郎, 清水忠道.
2. 発表標題 抗U3RNP抗体, 抗Ki抗体が検出された高齢者全身性強皮症の1例.
3. 学会等名 第87回日本皮膚科学会東部支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mizawa M, Makino T, Shimizu T.
2. 発表標題 Loss of pinin induces differentiation of human epidermal keratinocytes.
3. 学会等名 International Societies for Investigative Dermatology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水忠道
2. 発表標題 光の基本.
3. 学会等名 第122回日本皮膚科学会総会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shimizu T, Andoh T, Yoshihisa Y, Makino T.
2. 発表標題 D-dopachrome tautomerase overexpression accelerates photocarcinogenesis in mice.
3. 学会等名 80th Society for Investigative Dermatology(SID) Annual Meeting(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mizawa M, Makino T, Oshima M, Hayashi M, Shimizu T.
2. 発表標題 Two cases of granuloma annulare successfully treated with excimer laser.
3. 学会等名 The 12th Asian Dermatological Congress(ADC)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Andoh T, Shimizu T, Toyoda M, Maeda M.
2. 発表標題 Kampo medicine in the field of dermatology: basic clinical aspects. "1st International Symposium on Kampo Medicine".
3. 学会等名 1st International Symposium on Kampo Medicine(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makino T, Yamamoto S, Takemoto K, Mizawa M, Shimizu T.
2. 発表標題 Expression of S100-fused proteins in a three-dimensional atopic dermatitis skin.
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水忠道.
2. 発表標題 光老化のアップデート.
3. 学会等名 第121回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makino T, Kagoyama K, Murabe C, Nakamura T, Shimizu T.
2. 発表標題 Association of Development of Solar Elastosis with Increased Expression of Fibrillin-1,LTBP-2 and Fibulin-4 in Combination with Decreased Expression of LTBP-4.
3. 学会等名 79th Society for Investigative Dermatology(SID) Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makino T, Kagoyama K, Murabe C, Nakamura T, Shimizu T.
2. 発表標題 A role of elastogenic factors in the pathogenesis of solar elastosis.
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mizawa M, Andoh T, Shimizu T.
2. 発表標題 Genipin contained in gardenia fruit enhanced melanogenesis.
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水忠道
2. 発表標題 サイトカインと光医学研究-私の歩んできた道-
3. 学会等名 第42回日本光医学・光生物学会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鹿見山浩, 寺田義之, 竹本景太, 虎井僚太郎, 牧野輝彦, 清水忠道.
2. 発表標題 リンパ節生検における超音波検査の有用性.
3. 学会等名 第36回日本皮膚外科学会総会学術集会・第39回日本臨床皮膚外科学会総会学術大会・The 6th Asian Congress of Dermatologic Surgery(3学会合同開催)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 清水忠道.	4. 発行年 2023年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 1
3. 書名 皮膚疾患最新の治療 2023-2024	

1. 著者名 清水忠道.	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 4
3. 書名 今日の皮膚疾患治療指針 第5版.	

1. 著者名 三澤 恵, 清水忠道.	4. 発行年 2022年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 5
3. 書名 目で見て役立つ薬疹の上手な診かた・対応ガイド.	

1. 著者名 清水忠道.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1
3. 書名 今日の治療指針 2021年版(Vol.63). (分担: 光線過敏症)	

1. 著者名 清水忠道.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 1
3. 書名 皮膚疾患最新の治療 2021-2022. (分担: 伝染性軟属腫)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

富山大学医学部皮膚科学講座研究業績  
<http://www.med.u-toyama.ac.jp/derma2/study.html>

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	牧野 輝彦  (Makino Teruhiko)  (90359711)	富山大学・学術研究部医学系・准教授    (13201)	

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