

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(c)

研究期間：平成22年度～平成24年度

課題番号：22591079

研究課題名（和文） 強皮症モデルマウスを用いた、皮膚硬化の分子機構の解明と新規治療法の開発

研究課題名（英文） New therapeutic approach and molecular mechanisms of bleomycin-induced murine scleroderma

研究代表者 山本 俊幸 (YAMAMOTO TOSHIYUKI)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号 30242192

研究成果の概要（和文）：

我々が樹立した、ブレオマイシン(BLM)誘導性強皮症モデルを用いて、新しい分子標的薬等の、抗線維化効果の有無ならびにその分子生物学的機序の検討を行った。まず、分子標的薬である Sunitinibの効果を検討する目的で、C3H/HeJマウスの背部に、BLM (250 μ g/ml)を皮内注するのと同時に、sunitinib (4mg/kg/day, 40 mg/kg/day)を3週間(週5回)経口投与した。観察期間内では sunitinibはtolerableであり、皮膚硬化の誘導は、病理組織学的に抑制されてみられ、真皮厚、病変部に浸潤する肥満細胞数、皮膚のコラーゲン含有量も有意に抑制されてみられた。一方、肺線維症に対しては、予測された抗線維化効果はみられず、Sunitinib 4mg/kg, 40mg/kg投与群のいずれにおいても肺線維化病変はコントロールとほぼ同程度の病理学所見を呈し、肺胞壁の浮腫を伴う肥厚、炎症細胞浸潤も残存してみられた。皮膚と肺組織の、BLMに対する感受性の違いが推測された。

次に、近年強皮症の病態に注目されているエンドセリンの受容体拮抗薬であるボセンタンの治療効果を検討した。CH3/HeJマウス背部へBLM (250 μ g/ml)により誘導された強皮症様の皮膚硬化は、ボセンタン (150 μ g/ml)の同時経口投与で病理組織学的にも有意に減弱した。ボセンタン投与群では真皮内筋線維芽細胞の減少とE-selectin陽性の血管内皮細胞と毛細血管 (CD31陽性)の増数とに相関していた。ボセンタン投与群では真皮内への肥満細胞浸潤、ならびにそれらの脱顆粒の程度が減少していた。ボセンタンがE-selectin陽性血管床の増加を介して、病初期の肥満細胞や他のエフェクターとなる炎症細胞浸潤を抑制することにより、BLM誘導性皮膚硬化を改善している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

In this project, we examined the anti-fibrotic effects of sunitinib and bosentan in bleomycin-induced murine scleroderma model. Sunitinib (4mg/kg/day, 40 mg/kg/day) was orally administered 5 times per week for 3 weeks, along with local bleomycin treatment. Dermal sclerosis was significantly reduced, as well as dermal thickness, mast cell number, and collagen contents in the skin. By contrast, lung fibrosis was not suppressed, suggesting difference of susceptibility of bleomycin between lung and skin.

In another experiment, oral bosentan (150µg/ml) was applied along with bleomycin treatment. Oral bosentan inhibited dermal sclerosis and follicular atrophy caused by bleomycin injection, infiltration and degranulation of mast cells in lesional skin. Also, oral bosentan inhibited migration of α -SMA-positive myofibroblasts with increase of E-selectin-negative vasculature in bleomycin-injected skin. Those new medicines are expected to be favorable for the treatment of human scleroderma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,500,000	450,000	1,950,000
23年度	1,300,000	390,000	1,690,000
24年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病・アレルギー学

キーワード：膠原病

1. 研究開始当初の背景

ヒト強皮症に対しての効果的な治療薬は殆どない。

2. 研究の目的

動物モデルを用いて有効な治療薬を探す必要が急務である。

3. 研究の方法

われわれが樹立したブレオマイシン誘導性マウスモデルを用いて、分子標的薬の抗線維化作用を検討した。

4. 研究成果

これらの薬剤の皮膚硬化を抑制する効果が明らかになったが、その機序に関しては引き続き詳細な検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Yamamoto T.

Animal model of systemic sclerosis.

J Dermatol 37; 26-41, 2010.

2. Kikuchi N, Sakai E, Nishibu A, Otsuka M, Yamamoto T.

Primary localized cutaneous amyloidosis in patients with scleroderma.

Acta Derm Venereol 90; 326-327, 2010.

3. Yamamoto M, Yamamoto T., Tsuboi R.

Discoid lupus erythematosus in a patient with scleroderma and hepatitis C virus infection.

Rheumatol Int 30; 969-971, 2010.

4. Yamamoto T.

Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress.

Self/Nonsel 2; 4-10, 2011.

5. Yamamoto T., Katayama I.

Vascular changes in bleomycin-induced scleroderma.

Int J Rheumatol 2011; 270938, 2011.

6. Kajii M, Suzuki C, Kashihara J, Kobayashi

F, Kubo Y, Miyamoto H, Yuuki T,
Yamamoto T, Nakae T.
Prevention of excessive collagen
accumulation by human intravenous
immunoglobulin treatment in a murine
model of bleomycin-induced scleroderma.
Clin Exp Immunol 163; 235-241, 2011.

6. Nishibu A, Sakai E, Oyama N, Yamamoto T.
Endothelin receptor antagonist bosentan
improves the dermal sclerosis in a patient
with systemic sclerosis.
Australas J Dermatol 55; e32-33, 2012.

7. Nakamura-Wakatsuki T, Oyama N,
Yamamoto T.
Local injection of latency-associated peptide,
a linker propeptide specific for active form
of transforming growth factor-beta1, inhibits
dermal sclerosis in bleomycin-induced
murine scleroderma.
Exp Dermatol 21; 189-194, 2012.

8. Yamamoto T.
Updates on the pathophysiology of dermal
sclerosis.
Exp Rev Dermatol 7; 559-568, 2012.

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 俊幸 (YAMAMOTO TOSHIYUKI)
福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：30242192

(2) 研究分担者

佐藤 正隆 (SATO MASATAKA)
福島県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：30404875

(3) 連携研究者

()

研究者番号：