

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：32645

研究種目：奨励研究

研究期間：2022～2022

課題番号：22H04351

研究課題名 プレオマイシン誘発強皮症モデルマウスにおけるIL-25の新規作用機序の解明

研究代表者

前田 龍郎 (Maeda, Tatsuo)

東京医科大学・医学部・医療技術補助

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：本研究は、皮膚線維化現象におけるIL-25の機能の解明を目的として行った。マウスの皮膚にプレオマイシンを反復投与することで皮膚の線維化を誘導できる。IL-25をよび線維化関連因子の変化をIL-25ノックアウトマウスと正常マウスとで比較した。その結果、線維化誘導過程においてIL-25遺伝子の優位な発現上昇が確認された。しかし線維化関連因子では優位な変化は認められなかった。次に、マウスの皮膚線維芽細胞をマウス組み換えIL-25タンパクで刺激した。その結果、ACTA2、CTGF遺伝子の発現上昇、ゲル収縮アッセイによる40%程度の収縮、免疫染色によるACTA2の発現が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により、IL-25が皮膚の線維化現象において補助的な役割を担っている可能性を示すことができた。これは難治性皮膚疾患のひとつである強皮症を理解するために有益な知見のひとつであると考えられる。今後さらに研究を進めることで、皮膚強皮症の病態形成メカニズムの詳細な理解につながることを期待される。

研究分野：皮膚科学

キーワード：皮膚科 線維化 プレオマイシン Interleukin (IL)-25

1. 研究の目的

全身性強皮症は膠原病の一つであり、自己免疫異常、血管障害、それらに起因する皮膚および内臓の線維化を特徴とする難治性の全身性疾患である。その機序にはB細胞の機能異常や酸化ストレスの関与が示唆されている。プレオマイシン(BLM)によって誘導されるマウス組織の線維化はTGF- β /SMADシグナルによる型コラーゲンの過剰な産生によって亢進する。しかし、TGF- β /SMADシグナルを阻害しても完全には線維化を抑制できないことが報告されている(Nat Med. 2009 Dec;15(12):1426-30)。このことはTGF- β /SMADシグナル以外の線維化に関与する経路がある可能性を示唆している。

これまでに我々は、原発性瘢痕性脱毛症の一つである毛孔性扁平苔癬において皮膚肥満細胞が産生するIL-17Aが瘢痕化に関与する可能性を報告した(Exp Dermatol. 2020 Mar;29(3):273-277)。他にも肺・肝臓・腎臓の線維症においてIL-17シグナルとの関係が報告されている。そこで本研究では、線維芽細胞及びプレオマイシン誘発強皮症モデルマウスの皮膚線維化に対するIL-25の作用機序の解明を目的とした。

2. 研究成果

IL-25- β マウスを交配させたIL-25- β マウスとIL-25 β マウスの背部皮下にプレオマイシンを4週間連日注射した。1週おきに皮膚組織を回収し、IL-25および線維化関連因子(ACTA2, COL1A1, COL1A2, CTGF, FBN1)についてリアルタイムPCR法を用いて遺伝子発現解析をおこなった。また、マウスの皮膚線維芽細胞(Mouse Embryonic Fibroblast: MEF)をマウス組み換えIL-25タンパクで刺激し、PCR法による線維化関連因子の比較、ACTA2の染色、ゲル収縮アッセイを行った。

リアルタイムPCR法によるプレオマイシン投与組織の遺伝子発現の比較では、IL-25 β においてプレオマイシン投与1週間からIL-25とそのレセプターであるIL-17RAとIL-17RBの優位な発現上昇が認められた。しかし、線維化関連因子の遺伝子発現をIL-25- β マウスとIL-25 β マウスで比較しても優位な差は認められなかった。マウス皮膚線維芽細胞(MEF)をrmIL-25で刺激すると、ACTA2とCTGFの優位な遺伝子発現上昇を認めたが、COL1A1, COL1A2, FBN1では優位な差を認めなかった。ゲル収縮アッセイではrmIL-25の刺激後に40%程度の収縮が起きた(rmTGF β 1の刺激では75%程度の収縮)。rmIL-25で刺激後48時間のMEFのACTA2を免疫染色によって観察すると発現の上昇が確認された。以上の結果から、IL-25は皮膚および皮膚線維芽細胞の線維化現象について補助的な役割を担っている可能性が示唆された。

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〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------