

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：23903

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659552

研究課題名（和文） 波長特性を生かした新たな光線療法の開発

研究課題名（英文） Development of a new phototherapy based on the biological effects of wavelength

## 研究代表者

森田 明理 (MORITA AKIMICHI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：30264732

## 研究成果の概要（和文）：

アレルギー・自己免疫疾患では、抗原に対して特異的に免疫寛容が誘導できれば、質的な治癒につながる可能性があり、難治性皮膚疾患のみならず、自己免疫疾患まで応用することが可能である。皮膚という臓器に、UVBやUVAの紫外線の波長特異性を利用し、臨床において、病因となるTH17細胞の減少や制御性T細胞の誘導が可能となった。また、UVAについては、UVA1-LEDの照射装置の開発を進めた。

## 研究成果の概要（英文）：

For the treatment of allergic and autoimmune diseases, the antigen-specific tolerance is needed for not only remission but also the cure of these diseases. In this application, we have analyzed the biological effects of UVB and UVA. Concomitantly, UVA1-LED device has been also developed. In the clinical application, PUVA and narrow-band UVB reduced the pathogenically relevant cells, TH17 and induced regulatory T cells successfully.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：光線療法、免疫抑制、制御性T細胞、TH17、UVA1

## 1. 研究開始当初の背景

(1) UVB 領域 (290-320nm) では、明らかに 300～310nm に抗原特異的な遅延型過敏反応を抑制する波長が存在し、CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>制御性T細胞(Treg)を誘導することを以前予備実験のレベルとして明らかとした。また、同時に、リンパ節細胞において、IL-10 を誘導すること、TH17 細胞から産生される IL-17 の抑制、

TH17 細胞を誘導する IL-23 の抑制などが、明らかとなり、有効な紫外線波長の利用で、現在多くの薬剤開発（抗体療法）が向けられている開発のポイントをクリアしているという驚くべき結果が得られた。また、TH17 が乾癬の病態に重要であるので、光線療法の乾癬治療に関わるメカニズムとして TH17 の抑制が重要な可能性が示唆される。UVA(長波長紫

外線)、UVA1(選択的長波長紫外線)、UVB(中波長紫外線)、ソーラーシミュレーター、モノクロメーターなど、さらには各種カットオフフィルターを含め、紫外線領域において、波長ごとの生物学的な作用(細胞、実験動物、ヒト)を解析する照射装置を当研究室ですべていつでも使用できるように整備を行った(すべて皮膚科研究室内に設置)。

(2) 紫外線の波長ごとの特性から抗原特異的免疫抑制誘導とメカニズムの解析-臨床応用への基礎となる技術作りを目標として、期間内に新たな光線治療機器の開発にかかわる基礎技術を構築する。特に、有用な波長をUVB領域、UVA領域から選択し、今までにない選択的波長を用いた2つ以上の波長を用い、光生物学的な作用や、臨床応用が可能か、さらには、抗原特異的な免疫寛容を誘導する光線療法の開発が可能か検討を行う。

## 2. 研究の目的

アレルギー疾患や自己免疫疾患では、抗原特異的な免疫応答反応が惹起され、その発症・増悪に関与している。最近では抗体療法として、TNF- $\alpha$ の結合阻害やT細胞と樹状細胞との分子結合阻害をすることで、病因と考えられる分子メカニズムを特異的に抑制する方法が考えられ、実際、関節リウマチや乾癬などへの応用が実地診療にいたるようになった。しかし、免疫抑制薬も、抗体療法も、疾患の活動性を抑えるにすぎず、一時的な寛解を誘導することが可能になったにすぎない。さらに抗原特異的な免疫抑制も起こすこともできない。もし、特定の抗原に対して特異的に免疫寛容が誘導できれば、これらの疾患の本質的な治療(治癒)につながる可能性があり、難治性皮膚疾患のみならず、自己免疫疾患・移植領域まで応用することが可能である。本研究では、皮膚という臓器に、紫外線

の波長特異性を利用するユニークなアプローチで、実際の臨床に応用できるレベルでの抗原特異的免疫寛容方法の基礎となる技術を開発することである。

## 3. 研究の方法

- (1) 300-310nm 紫外線による免疫抑制の機序解析
- (2) 1~5nm ごとの詳細なUVB領域における抗原特異的免疫抑制の波長特性の検討
- (3) Th-17細胞抑制の機序解析
- (4) UVA領域における免疫抑制についての解析
- (5) UVBとUVAから選択的波長として2波長を選択的に照射する方法の光生物学的な作用を検討
- (6) 臨床研究レベルでの応用

## 4. 研究成果

アレルギー疾患や自己免疫疾患では、抗原特異的な免疫応答反応が惹起され、その発症・増悪に関与している。特定の抗原に対して特異的に免疫寛容が誘導できれば、これらの疾患の本質的な治療につながる可能性があり、難治性皮膚疾患のみならず、自己免疫疾患まで応用することが可能である。本申請では、皮膚という臓器に、紫外線の波長特異性を利用するユニークなアプローチで、実際の臨床に応用できるレベルでの抗原特異的免疫寛容方法の基礎となる技術を開発することである。

遅延型過敏反応のモデルマウスでは、モノクロメーターで、310nmが最も、免疫抑制を起こす波長であることが明らかとなった。また、選択的長波長紫外線(UVA1)・UVA1-LEDでは、100J/cm<sup>2</sup>の複数回照射で、遅延型過敏反応を抑制することを明らかとしたが、UVB領域とは異なるメカニズムであり、制御性T細胞の誘導は見られなかった。UVB領域と

UVA領域では、照射後の樹状細胞の移動も異なり、それが、免疫抑制の誘導メカニズムに大きな差をもたらす可能性が示唆された。選択的長波長紫外線 (UVA1)・UVA1-LEDでは、100J/cm<sup>2</sup>の複数回照射で、遅延型過敏反応を抑制することを明らかとしたが、UVB領域とは異なるメカニズムであり、制御性T細胞の誘導は見られなかった。UVB領域とUVA領域では、免疫抑制の誘導メカニズムに大きな差をもたらす可能性が示唆されたため、UVA1-LEDの照射装置の開発を進めた。通常のメチルハロゲンランプのUVA1照射機器に比べ、熱の影響が少なく、均一な照射が得られ、さらに消費電力は少なくなるというすぐれた特徴が得られた。

臨床での解析を同時に進め、乾癬患者 68 名 (PUVA バス 50 名、ナローバンド UVB18 名) とし、末梢血中 Treg および Th17 の割合を治療前後で比較した。患者末梢血中の Treg の割合は健常人と差がなく、また、Th17 の割合も差を認めなかった。68 例全症例における治療前後の比較では、Th17、Treg 両者において有意な変化を認めなかったが、Treg では、4.07% (健常人の平均値) 以下の Treg Low の患者群において、治療後に有意に増加し、Th17 では 3.01% (健常人の平均値+1SD) 以上の Th17 High の患者群において、治療後に有意に減少した。末梢血の Th17 が減少し Treg が誘導され Th17/Treg の imbalance が是正されることにより、紫外線療法の治療効果がもたらされる可能性が考えられた。さらに、治療前の Treg の割合が高い患者群で Th17 が減少しやすいことから、光線治療を受ける乾癬患者の末梢血における IL-17A<sup>+</sup>Th17、Foxp3<sup>+</sup>Treg の測定は、治療の有効な客観的指標となる可能性があることが示された。

##### 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 7 件)

① Torii, Kan, Motoki Nakamura, and Akimichi Morita. "NB-UVB irradiation increases filaggrin expression in a three-dimensional human skin model." *Journal of Dermatological Science* (2013).

DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.007. [Epub ahead of print]

② Takuya Furuhashi, Chiyo Saito, Kan Torii, Emi Nishida, Sayuri Yamazaki, Akimichi Morita: Bath-psoralen UVA and narrowband UVB reduce circulating Th17 cells and restore circulating regulatory T cells in psoriasis, *PLoS ONE*, 8 (1), art. no. e54895, 2013

DOI: 10.1371/journal.pone.0054895. Epub 2013 Jan 24.

③ Reiko Noborio, Motoki Nakamura, Misako Yoshida, Reiko Nakamura, Rieko Ooshima, Ryoji Kubo, Hiroshi Kato, Akimichi Morita: Monotherapy for vitiligo treatment using a 308-nm xenon-chloride excimer laser: colorimetry to assess the factor influencing the efficacy of this treatment in Asian patients., *J Dermatol*, 39: 1102-1103, 2012

DOI:10.1111/j.1346-8138.2012.01633.x. Epub 2012 Sep 3

④ Shunko A. Inada, Satoshi Kamiyama, Isamu Akasaki, Kan Torii, Takuya Furuhashi, Hiroshi Amano and Akimichi Morita: Development of an Ultraviolet A1 Light Emitting Diode-based Device for Phototherapy. *The open dermatology Journal*, 6: 13-24, 2012

[http://198.247.95.142/open/todj/articles/V006/13\\_TODJ.pdf](http://198.247.95.142/open/todj/articles/V006/13_TODJ.pdf)

⑤ Kan Torii, Chiyo Saito, Takuya Furuhashi, Akiko Nishioka, Yoichi Shintani, Kana Kawashima, Hiroshi Kato, and Akimichi Morita: Tobacco smoke is related to Th17 generation with clinical implications for psoriasis patients. *Exp Dermatol* 20: 371-373, 2011  
DOI: 10.1111/j.1600-0625.2010.01224.x

⑥ Kana Kawashima, Kan Torii, Takuya Furuhashi, Chiyo Saito, Eiichi Nishio, Emi Nishida, Yoichi Shintani, Akimichi Morita: Phototherapy reduces serum resistin levels of psoriasis patients. *Photoderm Photoimmunol Photomedicin* 27: 152-155, 2011  
DOI: 10.1111/j.1600-0781.2011.00575.x

⑦ Kan Torii, Takuya Furuhashi, Chiyo Saito, Hiroshi Kato, Akiko Nishioka, Emi Nishida, Yoichi Shintani, and Akimichi Morita: Increased peripheral TH17 in patients with palmoplantar pustulosis. *Arch Dermatol Res* 303: 441-444, 2011  
DOI: 10.1007/s00403-010-1112-x

[学会発表] (計 6 件)

① Akimichi Morita: Dual action operative mechanisms of phototherapy-the induction of apoptosis and regulatory T cells, 2nd Eastern Asian Dermatology Congress, June 14th, 2012, Beijing (特別講演) (中国)

② Kan Torii, Akimichi Morita: UVB irradiation with a monochromatic wavelength of 300-310 nm increases filaggrin expression in a three dimensional human skin model. 2012 SID annual meeting, May 9-12, 2012, North Carolina (米国)

③ Takuya Furuhashi, Chiyo Saito, Kan Torii, Emi Nishida, Akimichi Morita: Photo (chemo) therapy reduces circulating Th17 cells and restores dysfunctional regulatory T cells in psoriasis. 2012 SID annual meeting, May 9-12, 2012, North Carolina (米国)

④ Akimichi Morita: Dual action operative mechanisms of narrow-band UVB phototherapy. 22nd World Congress of Dermatology, May 28, 2011, Seoul (韓国)

⑤ Akimichi Morita: UVA1 phototherapy for refractory skin diseases. 22nd World Congress of Dermatology (招待講演), May 26, 2011, Seoul (韓国)

⑥ Takuya Furuhashi, Chiyo Saito, Emi Nishida, Kan Torii, Akimichi Morita: Bath-psoralen UVA and narrow-band UVB reduce circulating Th17 cells and induce circulating regulatory T cells in psoriasis. 2011 SID annual meeting, May 4-7, 2011, Fenix (米国)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 紫外線照射の制御方法及び紫外線照射装置

発明者: 森田 明理

稲田シュンコ アルバーノ

権利者: 公立大学法人名古屋市立大学

種類: 特許

番号: 特願2012-31201

出願年月日: 平成24年2月16日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/derma.dior/index.htm>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森田 明理 (MORITA AKIMICHI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：30264732

### (2) 研究分担者

無し

### (3) 連携研究者

無し