

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591622

研究課題名(和文)炎症性皮膚疾患における皮膚自然免疫機構の役割

研究課題名(英文)The role of the skin innate immunity in inflammatory skin diseases

研究代表者

山崎 研志 (Yamasaki, Kenshi)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40294798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において自然免疫機構が皮膚炎症性疾患に与える影響を検討するために、表皮細胞と炎症性細胞における抗菌ペプチドカセリサイディンが与える影響を調べた。カセリサイディンによって表皮角化細胞から誘導されるIL-1ファミリーに属するサイトカインIL-36群を同定し、その作用を確認した。カセリサイディンとIL-36は相加的、相乗的に炎症性サイトカイン誘導に關与することを確認した。カセリサイディンとIL-36皮膚炎症性疾患の乾癬において高発現していることから、これらが皮膚炎症性疾患の増長に作用していることが確認された。

研究成果の概要(英文)：in order to how the innate immune system affect skin inflammatory disease, we examined how cathelicidin affect human epidermal keratinocytes and inflammatory cell in this study. We identified IL-36s, IL-1 family molecules, are induced by the cathelicidin peptide stimulation in human keratinocytes. Cathelicidin and IL-36s are additively or synergistically induced inflammatory cytokines in human keratinocytes. We also observed that cathelicidin and IL-36s are coordinately expressed in the lesional epidermis of the psoriasis, a chronic skin inflammatory diseases. These suggested that cathelicidin and IL-36s exacerbate human skin diseases such as psoriasis.

研究分野：皮膚科

キーワード：カセリサイディン IL-36 表皮角化細胞 自然免疫 サイトカイン ケモカイン

1. 研究開始当初の背景

皮膚細菌叢の皮膚疾患病態への関与は長く議論されており、自然免疫機構の異常は、表皮の機能異常から、さらには獲得免疫機構の異常を来しうることも分かってきた。自然免疫機構の作用物質である抗菌ペプチドのなかで表皮に誘導される代表的な分子に、カセリサイディン抗菌ペプチド (cathelicidin anti-microbial peptides, CAMP)がある。CAMP/LL37 は自然免疫による炎症だけではなく、獲得免疫機構による炎症性皮膚疾患を惹起していると言える。これらは、CAMP/LL37 が皮膚の自然免疫系炎症と獲得免疫系炎症の両面に関与していることを示唆するが、何故疾患により惹起される炎症反応の違いが起こるのかが、不明である。そこで CAMP 存在下に、他の因子が相加的・相乗的に働くことが、皮膚炎症反応の違いを形成すると仮説を立てた。

2. 研究の目的

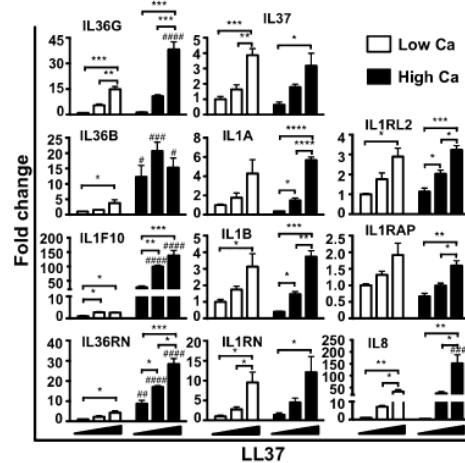
本研究の目的は皮膚の自然免疫機構が皮膚炎症性疾患に与える影響を検証することである。私は酒皸を中心として炎症性皮膚疾患病態への自然免疫機構の関与を調べ、カセリサイディン抗菌ペプチド CAMP(cathelicidin anti-microbial peptides) /LL37 が酒皸様皮膚炎症を引き起こすことを示した。同時期に、CAMP/LL37 が尋常性乾癬において樹状細胞の制御に関与する証拠、すなわち獲得免疫系炎症にも関与する可能性が示されてきた。尋常性乾癬において炎症性樹状細胞・TNF/iNOS 産生樹状細胞 (TIP-DCs)の関与が病理組織学的に示唆されているが、その分子学的誘導機構は検討されていない。そこで、特に本研究期間ではヒト自然免疫応答の主要因子である CAMP の TIP-DCs 誘導調節分子機序を検証することを主目的とする。本研究を通じて、自然免疫機構が皮膚疾患において如何に自然免疫系と獲得免疫系炎症反応を惹起するかを理解し、皮膚炎症性疾患の病態に知見を得ることを大目標としている。

3. 研究の方法

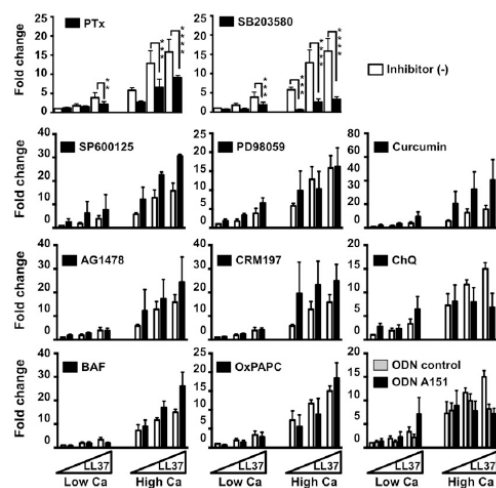
in vitro でのカセリサイディンペプチド CAMP の添加による強発現系を用いて、炎症性樹状細胞 TIP-DCs のに関与しうるサイトカインやケモカインの誘導動態を検討する。刺激対象となる細胞・組織は、表皮角化細胞が主体である。これらの細胞と組織が CAMP 存在下で、直接的もしくは間接的に炎症性樹状細胞 TIP-DCs を誘導する機構を多角的に検証しうる様に、表皮角化細胞から CAMP 刺激により誘導される因子が検討される計画とした。

4. 研究成果

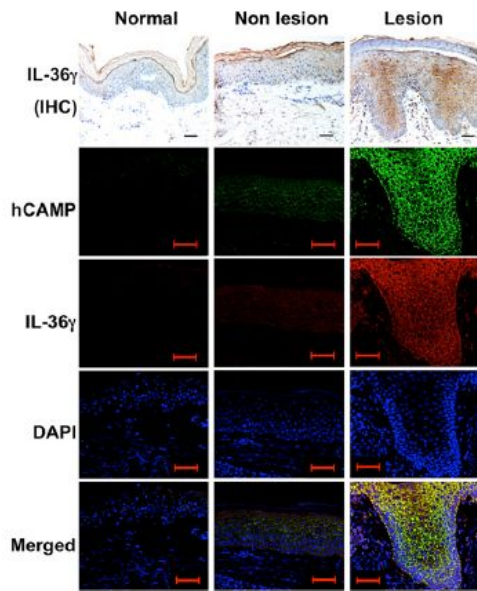
結果 1 ; カセリサイディン抗菌ペプチド LL37 を表皮角化細胞に作用させると、濃度依存的に IL-1 family の分子群の発現が増加した。とくに、IL-36G と IL-36B の発現誘導が顕著であったが、IL-36A の発現は確認されなかった。



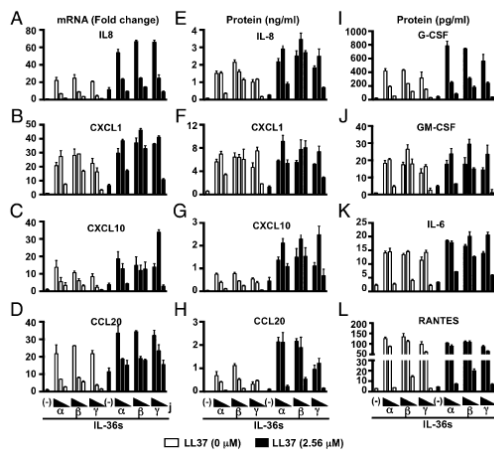
結果 2 ; カセリサイディン抗菌ペプチド LL37 による IL-36G は、GPCR 阻害剤の PTx と p38 MAPK 阻害剤の存在下で抑制されたことから、GPCR-p38 MAPK を介した LL37 の作用が確認された。



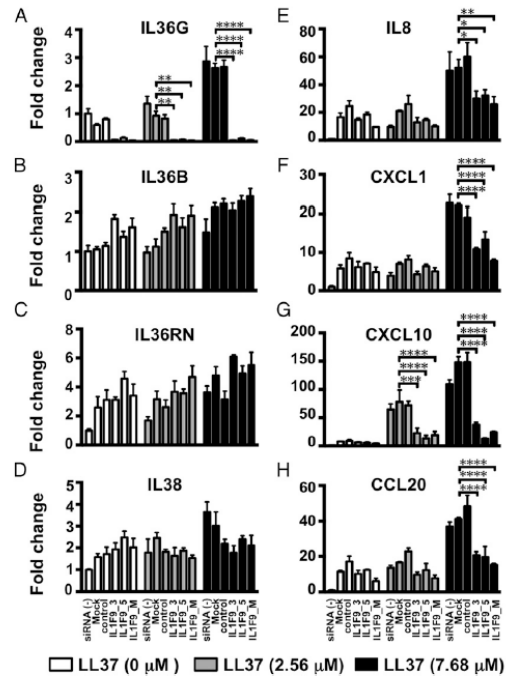
結果 3 ; カセリサイディンと IL-36 皮膚炎症性疾患の乾癬において高発現していることが確認された。



結果 4 ; カセリサイディン抗菌ペプチド LL37 存在下に、表皮角化細胞をと IL-36 で刺激すると、LL37 と IL-36s は相加的、相乗的に炎症性サイトカイン誘導に与与することを確認した。



結果 5 ; IL36GのsiRNA存在下にLL37を作用させると、カセリサイディン抗菌ペプチド LL37による炎症性サイトカイン誘導 (IL-8, CXCL1, CXCL10, CCL20) が抑制された。このことは、カセリサイディン抗菌ペプチドLL37による炎症性サイトカイン誘導課程にIL-36Gの誘導が関係していることを示している。



結論

以上のことから、カセリサイディンと IL-36 は相加的、相乗的に炎症性サイトカイン誘導に与与し、カセリサイディンと IL-36 の高発現している皮膚炎症性疾患の乾癬などにおいて、皮膚炎症性疾患の増長に作用していることが示された。

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 1 件)

Na Li,* Kenshi Yamasaki,* Rumiko Saito,*[†] Sawako Fukushi-Takahashi,* Ryoko Shimada-Omori,* Masayuki Asano,* and Setsuya Aiba*, Alarmin Function of Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL37 through IL-36g Induction in Human Epidermal Keratinocytes. The Journal of Immunology, 2014, 193: 5140–5148. (査読あり)

[学会発表] (計 4 件)

“TLR2 and TLR3 agonists utilize Rab11a and Rab27a to transfer melanosome to keratinocytes.” The

76th Annual Meeting of The Society of Investigative Dermatology, 2014.05.07-10, Albuquerque, New Mexico, USA.

“Alarmin function of Cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through IL-36s induction and p38 MAPK pathway in keratinocytes.” The International Investigative Dermatology meeting 2013, 2013.05.08-11, Edinburgh, Scotland.

“Cathelicidin antimicrobial peptide LL37 obligates IL-36 to induce inflammatory cytokines and chemokines from keratinocytes.” The 37th Annual Meeting of the Japanese Society of Investigative Dermatology, 2012.12.07-09, Okinawa, Japan.

“Cathelicidin antimicrobial peptide induces IL-36s in keratinocytes. Possible mechanism of IL-36s induction in psoriasis skin.” The 75th Annual Meeting of The Society of Investigative Dermatology, 2012.05.09-12, Raleigh, North Carolina, USA.

山崎 研志 (YAMASAKI, Kenshi)
「東北大学・医学(系)研究科(研究院)・
准教授」

研究者番号：40294798

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：

〔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：
出願年月日：
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