

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19744

研究課題名(和文)皮膚炎に対するMaresin 1の抗炎症効果

研究課題名(英文)Anti-inflammatory effect of Maresin 1 on skin inflammation

研究代表者

澤田 雄宇(SAWADA, Yu)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：40551867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Maresin 1の皮膚炎に対する抗炎症効果を検討するため、イミキモド誘導乾癬モデルに対する抗炎症効果を検討した。Maresin 1投与群において有意に皮膚炎が減弱し、IL-17A産生 T細胞ならびにTh17細胞が減少していた。Maresin 1は T細胞ならびにTh17細胞のRoR tならびにIL-23受容体の internalizationを介してIL-23受容体の発現を減弱することが確認できた。したがって、乾癬モデルにおいて Maresin 1はそれらのメカニズムを介して乾癬モデルでの抗炎症効果を発揮していると考えられた。今後は他の皮膚疾患モデルを用いたさらなる解析を進める予定である。

研究成果の概要(英文)：To examine anti-inflammatory effect of maresin 1 on skin inflammation, we used imiquimod-induced psoriasis model. Maresin 1 attenuates imiquimod-induced skin inflammation through regulating IL-17A production by T cell and Th17 cell. Maresin 1 downmodulates IL-23 receptor expression on these cells by RoR t and IL-23 receptor internalization. Therefore, our results show maresin 1 inhibits imiquimod-induced skin inflammation through these mechanisms. We plan to analyze additional anti-inflammatory effect of maresin 1 on other skin inflammatory disease models.

研究分野：皮膚免疫

キーワード：Maresin 1 乾癬 IL-23 IL-17

1. 研究開始当初の背景

魚類などに含まれるエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸を代表とするオメガ3脂肪酸は抗炎症効果を有していることが知られている。オメガ3脂肪酸はヒトの体内で生成できないが、食べ物から摂取され体内で代謝された後、種々の抗炎症性物質が生成されることが知られている。しかし、そのメカニズムはいまだ不明な点が多い。近年、エイコサペンタエン酸由来の生理活性物質の一つとしてレゾルビンE1が同定され、様々な炎症性疾患モデルにおいてその強力な抗炎症作用が証明されている。

一方、ドコサヘキサエン酸由来の脂質メディエーターも抗炎症効果を発揮することが知られている。その中でも Maresin 1 は、マクロファージの貪食抑制効果や好中球の遊走の抑制効果を介して、腸炎モデルマウスや喘息モデルマウスでの抗炎症効果を発揮することが分かってきている。しかし、皮膚における抗炎症効果については全く検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では Maresin1 の抗炎症効果を検討するため、代表的な炎症性皮膚疾患である乾癬をターゲットとして、乾癬モデルマウスを用いて検討するとともに、その詳細な作用メカニズムを解明するため、種々の炎症細胞に対する効果を検討する。

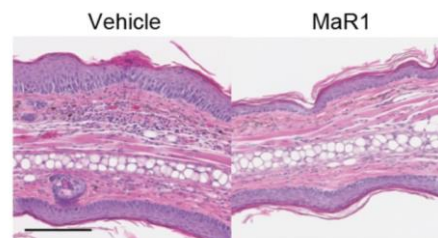
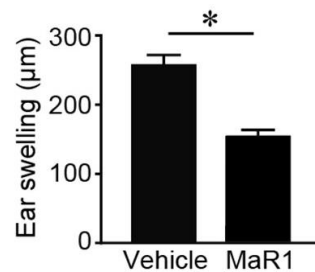
3. 研究の方法

まず初めに皮膚科領域において代表的な炎症性皮膚疾患である乾癬を研究対象とし、イミキモド誘導乾癬モデルマウスを用いて Maresin 1 の抗炎症効果の確認することとした。イミキモド誘導による乾癬モデルマウスに Maresin 1 を投与し、イミキモドによる炎症を抑えられるか検討する。その抗炎症効果を詳細に検討するため皮膚から回収した免疫細胞を用いて Maresin 1 の作用メカニズムを検討した。

4. 研究成果

(1) イミキモド乾癬モデルを用いた Maresin 1 の抗炎症効果の検討

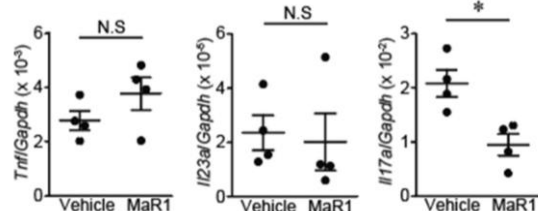
Maresin 1 の皮膚炎に対する抗炎症効果を検討するため、イミキモド誘導乾癬モデルに対する抗炎症効果を検討した。イミキモドを耳介皮膚に連日塗布を行うと乾癬と類似した表皮肥厚ならびに好中球などの炎症細胞浸潤を生じ耳介皮膚の腫脹を生じるが、Maresin 1 投与において耳介皮膚の腫脹は減弱し、組織学的に表皮肥厚ならびに炎症細胞の浸潤も減弱した。



(2) イミキモド乾癬モデルにおける Maresin 1 の作用起点についての解析

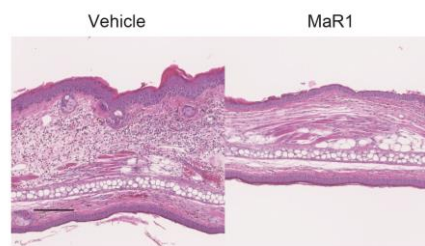
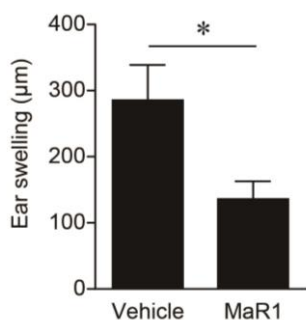
Maresin 1 はイミキモド乾癬モデルに対して抗炎症効果を有していることが確認できたため、続いてその作用起点について検討を行うこととした。乾癬の根本的な原因はいまだ不明な点が多いが、近年の研究によりその病態の一部が明らかとなっており、病態に寄与するものとして、Th17 細胞の産生する IL-17、IL-22、また、Th17 細胞を生存させ、増殖させる IL-23、IL-23 を産生する樹状細胞の一種である TIP-DC、その樹上細胞を Autocrine 的に活性化する TNF- α の重要性が報告されている。近年ではこれらのサイトカ

インをターゲットとした生物学的製剤が、乾癬治療の非常に有効な選択肢となっており、TNF- α 、IL-23、IL-17 を選択的に阻害させる生物学的製剤は臨床的に非常に強力な有効性を発揮している。したがって、これらサイトカインへの影響についてまず検討を行った。イミキモド塗布後の皮膚におけるサイトカインの発現を評価すると、Maresin 1 投与群において、TNF- α 、IL-23p19 の発現に大きな変化はなかったが、IL-17A の発現に有意な差を認めた。したがって、IL-17 の産生に影響を与えていると考えられた。事実、Maresin 1 は Th17 細胞並びに γ δ T 細胞からの IL-17A の産生を抑制していた。



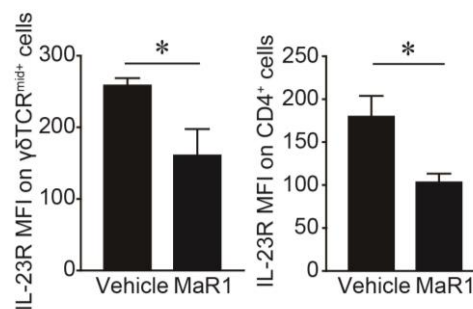
(3) IL-23 皮下注乾癬モデルを用いた Maresin 1 の抗炎症効果

IL-23 皮下注による乾癬モデルは、乾癬の病態に即したサイトカインである IL-23 を投与することによりそれ以降の下流の病態寄与に関するメカニズムを解明するためには有用なモデルであるため、本モデルを用いて Maresin 1 の抗炎症効果を検討した。Maresin 1 投与群において皮膚炎減弱効果を認め、Th17 細胞並びに γ δ T 細胞からの IL-17A 産生に対して抑制効果を確認した。



(4) Maresin 1 の作用起点としての IL-23 受容体への影響

今までの結果から、Maresin 1 は Th17 細胞並びに γ δ T 細胞の IL-23 に対する反応性の減弱効果が推察された。そのメカニズムを解明するため、 γ δ T 細胞と Th17 細胞の IL-23 受容体の発現と Maresin 1 によるその抑制効果について検討を行った。Maresin 1 の刺激により、IL-23 受容体の発現が減弱していることが分かった。そのメカニズムとして、Th17 細胞ならびに γ δ T 細胞の RoR γ t の発現低下を生じる事、そして、IL-23 受容体そのものに対してクラスリン依存性の internalization を生じることにより IL-23 受容体の発現を減弱することを確認した。



今後は Maresin 1 の他のメカニズムを確認するため、他の皮膚炎モデルについて Maresin 1 の抗炎症効果を解析している段階である。

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 2 件)
 ① 澤田雄宇、中村元信、生活習慣と乾癬、J UOEH, 40(1)、2018、77-82
 DOI: 10.7888/juoeh.40.77.

(査読有り)

②Saito-Sasaki N, Sawada Y, Mashima E, Yamaguchi T, Ohmori S, Yoshioka H, Haruyama S, Okada E, Nakamura M, Maresin-1 suppresses imiquimod-induced skin inflammation by regulating IL-23 receptor expression、Scientific Reports、8、2018、5522
DOI:10.1038/s41598-018-23623-9

(査読有り)

[学会発表] (計 2件)

①佐々木奈津子、澤田雄宇、中村元信、Maresin-1 inhibits imiquimod-induced skin inflammation through an inhibition of IL-17A production in the skin、第42回日本研究皮膚科学会年次学術大会・総会 2017年

② 澤田雄宇、Cross-talk between skin diseases and daily life style、第41回日本研究皮膚科学会年次学術大会・総会 2016年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤田 雄宇 (SAWADA, Yu)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：40551867