

令和 3 年 5 月 7 日現在

機関番号：17102
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2018～2020
課題番号：18K08300
研究課題名(和文) 乾癬・アトピー性皮膚炎の病態におけるエンドセリン-1の役割の解明とその治療応用

研究課題名(英文) Investigation of the role of endothelin-1 in the pathogenesis of psoriasis and atopic dermatitis and its therapeutic application

研究代表者
中原 剛士 (Nakahara, Takeshi)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：40529848
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：エンドセリン-1の乾癬表皮への発現、樹状細胞を活性化しTh1, Th17/22を活性化させるという以前の報告を踏まえて、イミキモド誘導性乾癬モデルマウスにエンドセリン受容体拮抗薬外用を行った。結果は、予防的ではあるが、皮疹の発現、病理学的変化、局所のサイトカイン発現が抑制された。その機序として、エンドセリン受容体拮抗薬外用が、リンパ節における樹状細胞の活性化を抑制し、T細胞からのサイトカイン産生を抑制していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在乾癬の外用治療はステロイド外用薬が中心であり、どうしても長期外用にて局所的ではあるが皮膚萎縮などの副作用が出現しうる。そこで、異なる機序の外用薬を開発することで、治療効果向上に加えて、副作用の軽減も期待できる。今回エンドセリン-1という新たなターゲットの外用治療が病態を改善しうることを示され、より治療選択肢が広がる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The role of the interaction between ET-1 and ET-1 receptors in the pathogenesis of psoriasis remains elusive. In this study, we investigated the effects of ET-1 receptor antagonist on imiquimod (IMQ)-induced psoriasiform dermatitis in mouse. Psoriasis-related cytokines such as IL-17A and TNF- α induced ET-1 expression in human keratinocytes. Topical application of selective endothelin A receptor (ETAR) antagonist ambrisentan significantly attenuated the development of IMQ-induced psoriasiform dermatitis and also significantly inhibited the histological inflammation and cytokine expression (TNF- α , IL-12p40, IL-12 p19, and IL-17) in the lesional skin of the mouse model. Furthermore, topical application of ambrisentan suppressed phenotypic and functional activation of dendritic cells in lymph nodes. Our findings indicate that the ET-1 and ETAR axis plays an important role in the pathogenesis of psoriasis and is a potential therapeutic target for treating psoriasis.

研究分野：皮膚アレルギー

キーワード：乾癬 エンドセリン-1 樹状細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エンドセリン-1 (ET-1)はもともと血管収縮物質として同定された。血管内皮細胞や免疫細胞、神経、角化細胞などに発現しており、高血圧症、糖尿病性血管障害や、強皮症のレイノー現象・線維化に関与していることが知られ、皮膚においてはかゆみを引き起こす起痒物質であることが知られているが、乾癬との関与についてはほとんど報告されていなかった。

乾癬においても血中や病変皮膚において ET-1 が上昇している報告がある。そこで再度、乾癬病変皮膚の ET-1 染色を行ったところ、乾癬においては軽症よりも重症の皮疹に高い発現がみられる傾向であった。乾癬は Th17(1)疾患であることから、ET-1 が樹状細胞を介して引き続く T 細胞免疫応答に影響を与えている可能性を考え、ET-1 でマウス骨髄由来 DCs(BMDCs)を刺激したところ、活性化マーカーの上昇、Th1 や Th17 誘導・維持に関与するサイトカイン産生増強を引き起こした。

2. 研究の目的

乾癬は樹状細胞 T 細胞の関わる炎症性皮膚疾患であり、かゆみが問題になりうる皮膚疾患である。今までのこれらの疾患の治療は炎症を制御する治療が主であり、炎症・痒みの両方を直接制御しうる治療というものはほとんどない。しかしこれまでの報告や我々のデータから、ET-1 が乾癬のかゆみと炎症の両方に関わっている可能性が考えられ、ET-1 をターゲットにした治療による炎症とかゆみの制御が期待されうる。また、乾癬における炎症後色素沈着が問題になることはしばしばあるが、ET-1 はメラノサイトに作用し、メラニン合成を促すため、ET-1 をターゲットとした治療は炎症後の色素沈着の改善というさらなる利点も考えられる。

そこで本研究では、ET-1 が乾癬の病態にどう関与するか、治療ターゲットにはたしてなりうるかを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

表皮細胞株を ET-1 で刺激し、乾癬や AD に関連するサイトカイン、ケモカインの産生をサイトカインアレイ、PCR、ELISA で測定する。また逆に、乾癬や AD に関連するサイトカイン・ケモカイン刺激により、ET-1 産生が増強するかどうかを確認する。

イミキモド塗布乾癬モデルマウスに ET-1 受容体アンタゴニストを外用し、皮疹スコア、病理学的所見、局所のさいとかいん発現を解析する。

同時に上記塗布モデルにて、所属リンパ節における樹状細胞の活性化、T 細胞のサイトカイン産生を解析する。

4. 研究成果

ヒト乾癬表皮におけるエンドセリン 1(ET-1)の発現を、病理組織学的に確認した。さらに、イミキモド誘導性マウス乾癬モデルにおいても、表皮に ET-1 の発現がみられた。また、ヒト表皮細胞(NHEK)を用いて、乾癬に関連する主なサイトカイン IL-17、TNF-a で刺激すると、NHEK 細胞からの ET-1 産生が増加した。逆に、IL-17 と TNF-a の同時刺激により ET-1 産生がさらに著明に増加することを確認した。

これらの結果から、イミキモド誘導性乾癬モデルにおいてもヒト乾癬と同様に、表皮の ET-1 発現が病態に関与している可能性があることが明らかになった。また、ヒト NHEK 細胞の結果は、表皮での ET-1 発現上昇が乾癬の病態に関わっている可能性が高いことを示唆していた。そこで、このモデルを用いて ET-1 受容体アンタゴニストの乾癬治療への可能性を確認した。イミキモド塗布開始と同時に ET-1 受容体アンタゴニストのボセンタン、アンプリセンタンの外用を行い、皮膚症状への影響を観察した。しかし、明らかな抑制効果はみられなかった。そこで、イミキモド塗布より少し早め(4日前)からボセンタン、アンプリセンタンを外用したところ、乾癬の皮膚症状を部分的に抑制した。

病変皮膚局所のサイトカインの発現を PCR で検討したところ、アンプリセンタンを外用した皮膚において、サイトカインが著明に減少していた。

上記メカニズムを検討するため、乾癬皮膚における ET-1 の作用点を確認するためにマウス乾癬モデル皮膚の ETAR 染色を行ったところ、表皮と浸潤する樹状細胞において陽性であった。そこで、所属リンパ節の樹状細胞の活性化、T 細胞のサイトカイン産生を調べたところ、リンパ節での樹状細胞の活性化は抑制され、T 細胞からのサイトカイン産生が低下していたことから、アン

プリゼンタン外用は、リンパ節での樹状細胞・T細胞相互作用を介して作用している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakahara T, Kido-Nakahara M, Ulzii D, Miake S, Fujishima K, Sakai S, Chiba T, Tsuji G, Furue M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Topical application of endothelin receptor antagonist attenuates imiquimod-induced psoriasisiform skin inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 9510
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-66490-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------