

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16158

研究課題名（和文）全身性エリテマトーデスの光線過敏の発症機序に関わる制御性T細胞の機能解明

研究課題名（英文）The roles of regulatory T cells on the mechanisms of photosensitivity in SLE

研究代表者

渡辺 舞子 (Maiko, Watanabe)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：20791867

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：全身性エリテマトーデス（SLE）は増加傾向であり、紫外線B波を含む光線への過敏反応（光線過敏）が代表的な症状の一つであるが、その発症機序は不明な点が多い。本研究では、紫外線B波が制御性T細胞を増殖誘導することに着目し、SLEでみられる光線過敏の発症機序に迫ることを目指した。紫外線B波で増える制御性T細胞の解析を、いくつかのマウスモデルや、RNA-シーケンスによる遺伝子発現解析、公開データベース解析などで行った。紫外線B波で増える制御性T細胞が創傷の修復機能を持つという論文に寄与した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SLEの患者数は年々増加しているため、新しい治療の開発や発症の予防法の発見が急務である。本研究は、私たちが発見した紫外線と制御性T細胞の研究成果に基づいた独創性のあるものであり、SLEの光線過敏の病態解明、病態に基づく新たな治療の開発へ応用が期待できると考えている。これにより学術的だけでなく社会的意義が大きい。

研究成果の概要（英文）：Systemic erythematosus (SLE) has been increasing. The photosensitivity to lights including ultraviolet B (UVB) is one of the major symptoms of SLE, but its mechanisms are not clear. UVB expands immune suppressive CD4+ regulatory T cells. Therefore, the roles of regulatory T cells on photosensitivity in SLE were investigated. The functions of regulatory T cells from UVB-irradiated mice were analyzed using several mouse models, database analysis of RNA-sequencings and public database analysis. I contributed to the paper reporting that regulatory T cells from UVB-irradiated mice have a healing function.

研究分野：膠原病

キーワード：SLE 制御性T細胞 光線過敏

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

全身性エリテマトーデス (SLE) の光線過敏は、皮膚症状だけでなく全身的な疾患活動性も増悪させ、QOLおよび予後に関わる重要な症状である。SLEは、関節リウマチを除く自己免疫疾患で最も頻度が高いが、発症機序を含め、特に光線過敏においては十分な研究がなされていない。SLEの治療はステロイド、免疫抑制剤が中心である。これらの治療の普及により生命予後は改善しているが、長期間の治療は重篤な感染症のリスクが高い。実際、SLEの死因は、腎不全に代わり、近年では日和見感染症が第一位となっている。私たちも、臨床において活動性の高いSLE患者で、ステロイドおよび免疫抑制剤による長期間の治療中に、日和見感染症の一つである進行性多巣性白質脳症をきたし、救命できなかった症例を経験しており、新たな治療法の開発が必要であると感じた。SLE患者は妊娠可能な若い女性が多いが、SLEの多くは、妊娠により症状が悪化し、20%の症例で治療の追加を要する。また、SLE患者の20%は妊娠を契機に発症するとされる。プレドニゾン30mgを超えるステロイド治療は妊婦、胎児の両方に悪影響を与えるといわれている。SLE患者の病勢や治療薬による妊娠・出産のリスク、胎児への影響を減らすためにも、新しい治療の開発や発症の予防法の発見が急務である。SLE患者は若い女性が多く、日光曝露の機会も多い。私が膠原病内科専門医として外来診察を行っていた際にも、真夏に家族や友人と海水浴に出かけた後、皮疹の増悪、発熱、全身倦怠感などの全身症状の悪化をきたし、ステロイド増量を要する症例をしばしば経験した。SLEは、関節リウマチを除く自己免疫疾患で最も頻度が高いが、発症機序を含め、特に光線過敏においては十分な研究がなされていない。本研究開始当時、私たちが検索した範囲では、SLEの光線過敏のメカニズムに関する論文は1990年代に散見されるのみであり、詳しい機序はわかっていなかった。

## 2. 研究の目的

制御性T細胞は、CD4リンパ球の約10%をしめ、自己免疫疾患をする重要な細胞である。制御性T細胞の機能と分化はFoxp3転写因子で制御されている。私が所属する免疫学教室では、Foxp3転写因子陽性の制御性T細胞のホメオスタシスが日光に含まれる紫外線B波によりコントロールされることを明らかにしていた(J Immunol 2014; 193 :5488-97.)。紫外線B波をマウスに照射することにより皮膚のCD4リンパ球の6割に増えることが示されていた。尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎などの皮膚免疫疾患では、光線療法により症状が改善し、紫外線による免疫療法として知られている。この機序は、紫外線B波の照射で制御性T細胞が増えることで、抑制性免疫機能が改善するためではないか、と推察できた。一方、SLEにおいては、紫外線B波では制御性T細胞が疾患活動性を抑制するほど充分誘導されず、あるいは、その機能不全により、症状が誘因、増悪すると推察した。

本研究の目的は、紫外線B波で増える制御性T細胞の機能の解析を行い、紫外線B波と制御性T細胞、全身性エリテマトーデスとの関連性について検討し、SLEの光線過敏における制御性T細胞の果たす役割を明らかにし、SLEの新しい予防法、治療法に貢献を目指すこと、である。

### 3. 研究の方法

まず、紫外線 B 波による制御性 T 細胞の増殖という現象が、正常では SLE を抑制していることを証明するために、SLE のマウスモデルを使い、紫外線 B 波照射をして制御性 T 細胞の解析をおこなった。SLE のマウスモデルはいくつか種類があるため、どの種類がもっとも光線過敏の解析に秀でているかを、検討することから始めた。紫外線 B 波を照射した皮膚から採取した制御性 T 細胞、及び、制御性 T 細胞の増殖に有効な樹状細胞の RNA-シーケンスのデータを使って、光線過敏に関連する遺伝子群の発現解析を行った。公開データベースも使って紫外線照射のないマウスの遺伝子発現解析や、GWAS などを使った解析も検討した。紫外線 B 波で増えた制御性 T 細胞の遺伝子発現解析の結果、推察できた機能についてマウスを使った解析も行った。

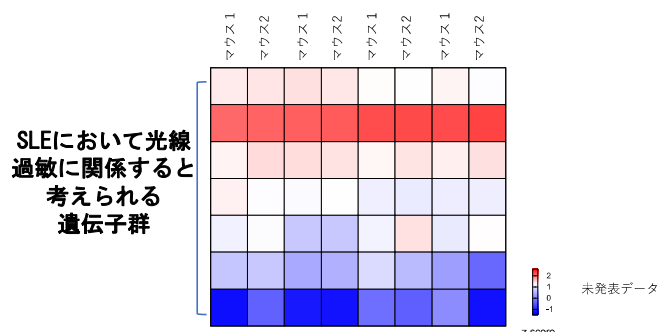
### 4. 研究成果

紫外線 B 波で増えた制御性 T 細胞の RNA-シーケンスによる遺伝子発現解析により、これまでに報告されていない皮膚の創傷の修復機能があることが推察された。そのため、マウスをつかった傷の修復経過をみる実験として、紫外線 B 波を照射した背中に傷を作り、その傷のなおりを紫外線 B 波の照射有り無しで観察すると、紫外線 B 波の照射で制御性 T 細胞が増えた状態であると傷の治りが早くなることがわかった。その傷のなおりが早くなる機序を明らかにする教室の研究に参加した。紫外線 B 波をあてていないマウスからパンチ生検で採取した皮膚片を培養し、紫外線 B 波をあてたマウスからとった制御性 T 細胞をその培養に加えるという実験で、皮膚片から伸長する表皮細胞の長さや面積を時間経過を追って写真をとり、ダブルブラインドで解析し、傷のなおりの程度を判定する解析を行った。その結果、紫外線 B 波をあてたマウスからとった制御性 T 細胞があると表皮細胞の伸長が伸び、傷のなおりを促進していることがわかった。またこの表皮の伸長は、制御性 T 細胞からつくられるアンフィレグリン抗体やエンケファリン阻害剤でこの促進が阻害されることがわかった。

SLE の光線過敏における制御性 T 細胞の機能をみるため、SLE マウスモデルがいくつかある中、数種類を検討し、紫外線 B 波を照射する実験を行った。その結果、興味深い結果を得ることができたので今後の研究課題と考えている（未発表データ）。

紫外線 B 波を照射した皮膚から採取した制御性 T 細胞と、その制御性 T 細胞の増殖に重要とわかっている樹状細胞の RNA-シーケンス解析、それに関連する公開データベース解析も行った(図)。遺伝学 GWAS 解析の手法も学び、今後の診察において最近の臨床免疫への応用の可能性も考えている。

紫外線B波を照射したマウス樹状細胞サブセット



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shime Hiroaki, Odanaka Mizuyu, Tsuiji Makoto, Matoba Takuma, Imai Masaki, Yasumizu Yoshiaki, Uraki Ryuta, Minohara Kiyoshi, Watanabe Maiko, Bonito Anthony John, Fukuyama Hidehiro, Ohkura Naganari, Sakaguchi Shimon, Morita Akimichi, Yamazaki Sayuri	4. 巻 117
2. 論文標題 Proenkephalin+regulatory T cells expanded by ultraviolet B exposure maintain skin homeostasis with a healing function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 20696 ~ 20705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2000372117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shime Hiroaki, Odanaka Mizuyu, Tsuiji Makoto, Matoba Takuma, Imai Masaki, Yasumizu Yoshiaki, Uraki Ryuta, Minohara Kiyoshi, Watanabe Maiko, Bonito Anthony John, Fukuyama Hidehiro, Ohkura Naganari, Sakaguchi Shimon, Morita Akimichi, Yamazaki Sayuri	4. 巻 118
2. 論文標題 Reply to Slominski et al.: UVB irradiation induces proenkephalin+ regulatory T cells with a wound-healing function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 2021919118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2021919118	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yamazaki S, Shime H, Odanaka M, Tsuiji M, Matoba T, Imai M, Yasumizu Y, Uraki R, Minohara K, Watanabe M, Bonito A, Fukuyama H, Ohkura N, Sakaguchi S, Morita A.
2. 発表標題 Skin regulatory T cells possessing a healing function are expanded by ultraviolet-B exposure.
3. 学会等名 第45回日本研究皮膚科学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋市立大学大学院医学研究科免疫学教室  
<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/immunol.dir/index.html>

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
研究協力者	山崎 小百合  (Yamazaki Sayuri)		
研究協力者	志馬 寛明  (Shime Hiroaki)		
研究協力者	小田中 瑞夕  (Mizuyu Odanaka)		
研究協力者	今井 優樹  (Masaki Imai)		

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
---------	---------