

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2022

課題番号：18H06125・19K21242

研究課題名（和文）ヒトと極めて類似した発症機構を持つ革新的脱毛症モデル動物の開発

研究課題名（英文）Development of an animal model for alopecia

研究代表者

田崎 啓（Tazaki, Akira）

名古屋大学・医学系研究科・講師

研究者番号：80333326

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：円形脱毛症は最も高頻度で見られる自己免疫疾患の一つである。外用ステロイド、内服ステロイド、局所免疫療法、紫外線療法などの治療法があるが、著効を示す治療法はなく、治療そのものが対症療法であり、根本的な治療法は確立されていない。治療法の確立には、動物モデルが有効であるが、円形脱毛症を自然発症する従来のモデル動物は、発症までに長期間かかる上、発症率の低さや発症部位・範囲・時期が予測できないなどの問題がある。本研究では、任意の位置・範囲・時期に再現性高く簡便に円形脱毛症を発症するモデル動物を開発し、肉眼レベル、病理組織レベルでヒト円形脱毛症と類似していることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した円形脱毛症モデル動物は、従来のモデルとは異なり短期間のうちに任意の位置・範囲で脱毛するところに特徴があり、脱毛症治療の評価系の確立に適している。また、この円形脱毛症モデル動物は発症後、自然治癒し毛髪が再生することから、再生過程の分子機構を明らかにすることによって革新的な円形脱毛症治療法を開発できる可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）：Alopecia areata is one of the most prevalent autoimmune diseases. There are treatment methods such as topical steroids, oral steroids, local immunotherapy, and ultraviolet therapy, but there is no treatment that shows remarkable efficacy. Animal models are useful for establishing treatment methods. However, the conventional animal models that spontaneously develop alopecia areata has some problems such as taking long time to develop, have a low incidence rate, and cannot predict the site and time of onset. In this study, we developed an animal model that can easily develop alopecia areata at any location, range, and time with high reproducibility. We showed that this model resembles human alopecia areata at the macroscopic and histopathological levels.

研究分野：皮膚科学

キーワード：円形脱毛症 モデル動物

1. 研究開始当初の背景

円形脱毛症は、細胞障害性 T 細胞が成長期毛の毛包を攻撃してしまうことにより起こる自己免疫疾患である。円形脱毛症は自然治癒する症例もあるが、長期に渡る難治性のものも少なくない。円形脱毛症の頻度は人口の 1~2%と推測されており年齢や性別に関わらず発症する。円形脱毛症には単発型、多発型あるいは全頭部に拡大する全頭型、体毛の脱毛もある汎発型がある。外用ステロイド、内服ステロイド、局所免疫療法、紫外線療法などの治療法があるが、治療そのものが対症療法であり根本的な治療法は確立されていない。生死に関わる病気ではないが、頭髪や体毛を失うことによる患者の精神的苦痛は計り知れない。

一方で、臨床的に著効を示す治療法はなく、遺伝子レベルでの診断および治療はほとんど報告されていない。最適な円形脱毛症モデル動物が存在しないということがその理由の一つとしてあげられる。円形脱毛症モデル動物としては国内外に関わらず C3H/HeJ マウスが最も広く用いられている。このマウスにおける円形脱毛症の自然発症率の低さ(20%未満)は、円形脱毛症を罹患していない 10 週齢の C3H/HeJ メスマウス(レシピエント)へ、円形脱毛症を自然発症した C3H/HeJ マウスの完全な厚さの皮膚(ドナー)を移植することによりカバーできる。この方法では移植後 10 週以内に脱毛が始まり、20 週で完全な円形脱毛症に進行するため、実験に使用するまでに合計 30 週という長期間かかるという問題点がある。また、発症率の低さ(20%未満)や発症部位・範囲、発症時期も個体差があるため、*in vivo*での予防・治療法開発を精力的に行うためには大量の飼育スペース・コストの確保が必要になる。さらに、円形脱毛症の臨床表現型の一つとしてあげられる一過的な毛髪再生が起こらないなどの問題がある。満足のいく円形脱毛症動物モデルは現時点では存在しないが、任意の位置・範囲・時期に簡便で再現性高く発症するヒトに近いモデル動物が理想的であり、さらに自然治癒するモデル動物であれば、その過程を詳細に調べることで、円形脱毛症の新規治療法開発も期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、任意の位置・範囲・時期に再現性が高く簡便に円形脱毛症を発症することができ、自然治癒する動物モデルを開発し、それがヒトと極めて類似した発症機構を持つ円形脱毛症モデルであることを証明し、この動物を用いた治療法の評価系を確立するとともに革新的治療法の開発に取り組むことを目指した。

3. 研究の方法

(1) 肉眼レベルでの検証

C57BL/6J 系統および Jcl:ICR 系統のマウスを剃毛し、薬剤を投与した。投与量・投与部位・投与時期について、薬剤投与後、継時的に肉眼観察(写真撮影)することにより、円形脱毛症モデルとして最適な条件を検討した。また、自然治癒する時期あるいは多発する場合は汎発型へと進行するかどうか検討した。本研究は、名古屋大学の動物実験委員会(承認番号 30258)の承認を得て行った。

(2) 組織レベルでの検証

薬剤投与後、継時的に病理組織解析し、ヒト円形脱毛症との類似性を検討した。

(3) 分子レベルでの検証

CD8 陽性・NKG2D 陽性の細胞障害性 T 細胞の有無、細胞障害性 T 細胞の浸潤に関わる IFN- γ 、interleukin-2、interleukin-15 receptor β の機能阻害による円形脱毛症予防・治療効果を検討した。

4. 研究成果

(1) ヒトと極めて類似した発症機構を持つ円形脱毛症モデルであることを証明するために、肉眼レベルでの検証を行った。発症時期は、薬剤投与 2 日後に再現性よく発症することがわかった。発症部位は、頭部、頸部、背部、腰部について検討し、いずれの位置においても再現性よく発症することを明らかにした。発症範囲は、薬剤の投与量を調節することにより様々な範囲で脱毛症を発症させる条件を確立した。本モデル動物において発症した脱毛症は、発症位置や発症範囲に関わらず、汎発型へと進行する例は観察されなかった。一方で、発症後一定期間ののちに自然治癒することがすべての例で確認された。

(2) ヒト円形脱毛症との類似性を検討するために、病理組織解析を行ったところ、脱毛部位の毛包周囲にリンパ球や好中球の浸潤が見られた。また、ヒト円形脱毛症の特徴である毛包周辺への T 細胞の浸潤による組織学上の「八木の群れ」の状況が確認された。さらに、ヒト円形脱毛症と同様、バルジ領域に存在する幹細胞が障害されないことが確認された。

(3) 毛包周辺へ浸潤した細胞を特定するために、免疫組織化学的解析を行ったところ、

CD8 陽性・NKG2D 陽性の細胞障害性 T 細胞が集積していることが確認された。IFN- γ の下流エフェクターである Janus kinase (JAK)ファミリーの阻害剤の投与による円形脱毛症予防・治療効果を検討したところ、一部の個体で予防効果が確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Uno Kaname, Yoshikawa Nobuhisa, Tazaki Akira, Ohnuma Shoko, Kitami Kazuhisa, Iyoshi Shohei, Mogi Kazumasa, Yoshihara Masato, Koya Yoshihiro, Sugiyama Mai, Tamauchi Satoshi, Ikeda Yoshiki, Yokoi Akira, Kikkawa Fumitaka, Kato Masashi, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Significance of platinum distribution to predict platinum resistance in ovarian cancer after platinum treatment in neoadjuvant chemotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-08503-7	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 -

1. 著者名 Yuan Tian, Tazaki Akira, Hashimoto Kazunori, Al Hossain M.M. Aeorangajeb, Kurniasari Fitri, Ohgami Nobutaka, Aoki Masayo, Ahsan Nazmul, Akhand Anwarul Azim, Kato Masashi	4. 巻 280
2. 論文標題 Development of an efficient remediation system with a low cost after identification of water pollutants including phenolic compounds in a tannery built-up area in Bangladesh	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemosphere	6. 最初と最後の頁 130959 ~ 130959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemosphere.2021.130959	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 Kagawa Takumi, Tazaki Akira, Xu Huadong, Ohgami Nobutaka, Kato Masashi	4. 巻 148
2. 論文標題 Reply	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 655 ~ 656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.05.025	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 -

1. 著者名 Xu Huadong, Ohgami Nobutaka, Sakashita Masafumi, Ogi Kazuhiro, Hashimoto Kazunori, Tazaki Akira, Tong Keming, Aoki Masayo, Fujieda Shigeharu, Kato Masashi	4. 巻 148
2. 論文標題 Intranasal levels of lead as an exacerbation factor for allergic rhinitis in humans and mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 139 ~ 147.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.03.019	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 -

1. 著者名 Tsuchiyama Tomoyuki, Tazaki Akira, Al Hossain MM Aeorangajeb, Yajima Ichiro, Ahsan Nazmul, Akhand Anwarul Azim, Hashimoto Kazunori, Ohgami Nobutaka, Kato Masashi	4. 巻 188
2. 論文標題 Increased levels of renal damage biomarkers caused by excess exposure to trivalent chromium in workers in tanneries	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Research	6. 最初と最後の頁 109770 ~ 109770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envres.2020.109770	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 Al Hossain M.M. Aeorangajeb, Yajima Ichiro, Tazaki Akira, Xu Huadong, Saheduzzaman Md, Ohgami Nobutaka, Ahsan Nazmul, Akhand Anwarul Azim, Kato Masashi	4. 巻 229
2. 論文標題 Chromium-mediated hyperpigmentation of skin in male tannery workers in Bangladesh	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemosphere	6. 最初と最後の頁 611 ~ 617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemosphere.2019.04.112	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 -

1. 著者名 Chen Wei, Hashimoto Kazunori, Omata Yasuhiro, Ohgami Nobutaka, Tazaki Akira, Deng Yuqi, Kondo-Ida Lisa, Intoh Atsushi, Kato Masashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Adsorption of molybdenum by melanin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-019-0791-y	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 -

1. 著者名 Iida Machiko, Tazaki Akira, Deng Yuqi, Chen Wei, Yajima Ichiro, Kondo-Ida Lisa, Hashimoto Kazunori, Ohgami Nobutaka, Kato Masashi	4. 巻 235
2. 論文標題 A unique system that can sensitively assess the risk of chemical leukoderma by using murine tail skin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemosphere	6. 最初と最後の頁 713 ~ 718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemosphere.2019.06.185	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 -

1. 著者名 Deng Yuqi, Ohgami Nobutaka, Iida Machiko, Tazaki Akira, Intoh Atsushi, Kondo-Ida Lisa, Lu Rui, Tsuzuki Toyonori, Yokoyama Shinji, Kato Masashi	4. 巻 29
2. 論文標題 Histological analysis of the skin of Abca1-deleted mice: A potential model for dry skin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 549 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3621	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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Yuqi Deng, 大神信孝, 田崎啓, He Tingchao, 橋本和宣, 加藤昌志
2. 発表標題 脂質代謝異常に関連する乾皮症の実験研究
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎啓, Al Hossain MM Aeorangajeb, 矢嶋伊知朗, 大神信孝, 加藤昌志
2. 発表標題 バングラデシュ皮革工場作業員のクロム曝露により誘発された皮膚疾患
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田崎啓, 飯田真智子, 加藤昌志	4. 発行年 2020年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 197
3. 書名 発酵美容成分の開発 第1章(総論)皮膚色素異常のモデル動物とリスク評価	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 脱毛剤、脱毛モデル動物及び白髪モデル動物	発明者 加藤昌志、大神信孝、田崎啓	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-165251	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

名古屋大学大学院医学系研究科環境労働衛生学
<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/hygiene/>

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