

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17321

研究課題名（和文）選択的Wnt/ β -catenin/CBPシグナル阻害による炎症性皮膚疾患の制御研究課題名（英文）Control of inflammatory skin diseases by selective Wnt/ β -catenin/CBP signal inhibition

研究代表者

広瀬 晴奈 (Hirose, Haruna)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：50750915

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）：マウスを用いたイミキモド誘導性の乾癬モデルにおける選択的Wnt/ β -catenin/CBPシグナル阻害（ICG-001）投与の影響を解析した。皮膚炎スコア、病理学的所見、及び炎症性サイトカインの発現において有意な差を認めなかった。RNAシーケンス解析を用いて、遺伝子発現比較、クラスタリング、上流解析を施行したところ、up-regulated geneとdown-regulated geneが同定された。以上の結果から、ICG-001は乾癬様皮膚炎に対しては抑制効果を示さないことが判明した。一方、ICG-001投与によって多数の遺伝子の変動が検出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アトピー性皮膚炎モデルでは炎症抑制効果を認めた選択的Wnt/ β -catenin/CBPシグナル阻害（ICG-001）が乾癬モデルで効果を認めなかったことから、Wnt/ β -catenin/CBPシグナルの観点で、アトピー性皮膚炎と乾癬の病態に違いがあることが示唆された。この結果は、炎症性皮膚疾患の病態研究においてWnt/ β -catenin/CBPシグナルが研究標的となり得ることを示唆している。特に、真皮のリモデリングが病態形成において重要か否かの違いを反映していることが推察される。

研究成果の概要（英文）：We analyzed the effect of selective Wnt/ β -catenin/CBP signaling inhibition (ICG-001) in a mouse model of imiquimod-induced psoriasis. No significant effects were found on dermatitis score, pathological findings, or inflammatory cytokines expression. Using RNA sequencing analysis, gene expression comparison, clustering, and upstream analysis were performed. As a result, up-regulated genes and down-regulated ones were identified. These results indicate that ICG-001 has no inhibitory effect on psoriasis-like dermatitis. On the other hand, ICG-001 treatment was found to alter a number of genes.

研究分野：皮膚科学

キーワード：アトピー性皮膚炎 乾癬 Wnt/ β -catenin/CBP

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞の増殖・分化・発生において重要な役割を担っている Wnt/ β -catenin シグナルは、癌、代謝性疾患、炎症性疾患、線維性疾患など様々な疾患の病態に関与していることが明らかとなっている。しかし、Wnt/ β -catenin シグナルの遮断は様々な細胞障害・臓器障害を来すため治療標的となり難い。一方、選択的 Wnt/ β -catenin/CBP シグナル阻害が、臓器障害を来すことなく様々な病態を正常に戻す作用があることが報告されてきた。これは、選択的 Wnt/ β -catenin/CBP シグナル阻害が、細胞の増殖抑制と同時に分化を促進する方向に作用することによるものと考えられる。実際、選択的 Wnt/ β -catenin/CBP シグナル阻害が、生体への悪影響を伴うことなく、プレオマイシン誘導性の皮膚の線維化抑制作用や肝硬変における線維化の消退作用、更には癌細胞の増殖・転移抑制作用を示すことが報告されてきている。

皮膚バリア機能異常とアレルギー性炎症 (Th2 優位の免疫環境を特徴とする炎症) の両側面の相互関係からなる悪循環が、アトピー性皮膚炎の病態を形成することが多くの研究により示されてきた。また、特に慢性のアトピー性皮膚炎の病変部では真皮の線維化(リモデリング)が観察され、病態に深く関与していることが知られている。更に、組織のリモデリングは慢性湿疹・痒疹などを含めた慢性炎症性皮膚疾患に共通の所見と言える。

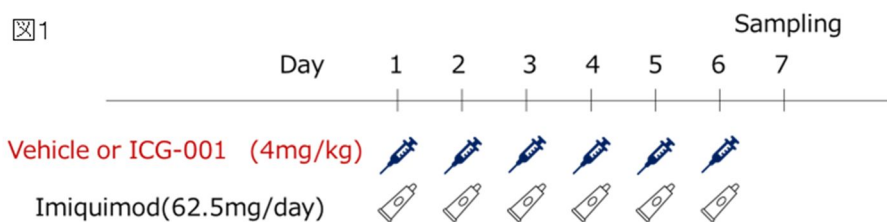
我々は、ハプテンで感作したマウスに、ハプテンを隔日で 10 回塗布することにより慢性のアトピー性皮膚炎様皮膚炎を誘導する過程で、選択的 Wnt/ β -catenin/CBP シグナル阻害剤である ICG-001 (4 mg/kg) の連日腹腔内投与を実施したところ、真皮の線維化抑制を伴う、皮膚炎の著明な抑制を観察した。更に、この皮膚炎抑制効果は血清 IgE 値の変化を伴っていなかったことから、ICG-001 投与による皮膚炎抑制効果には、Th2 非依存性の経路を介した作用が深く関与することが示唆された。

2. 研究の目的

「Wnt/ β -catenin/CBP シグナル活性化は、慢性炎症性皮膚疾患において、Th1、Th2、Th17 などの免疫学的背景非依存的な病態形成機序のひとつであり、その阻害は、慢性炎症性皮膚疾患における普遍的で安全な治療戦略となり得る。」との仮説のもと、ICG-001 が乾癬モデルにおいても炎症発症抑制を示すかを検証し、アトピー性皮膚炎と乾癬の病態の異同について、Wnt/ β -catenin/CBP シグナルの観点から明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

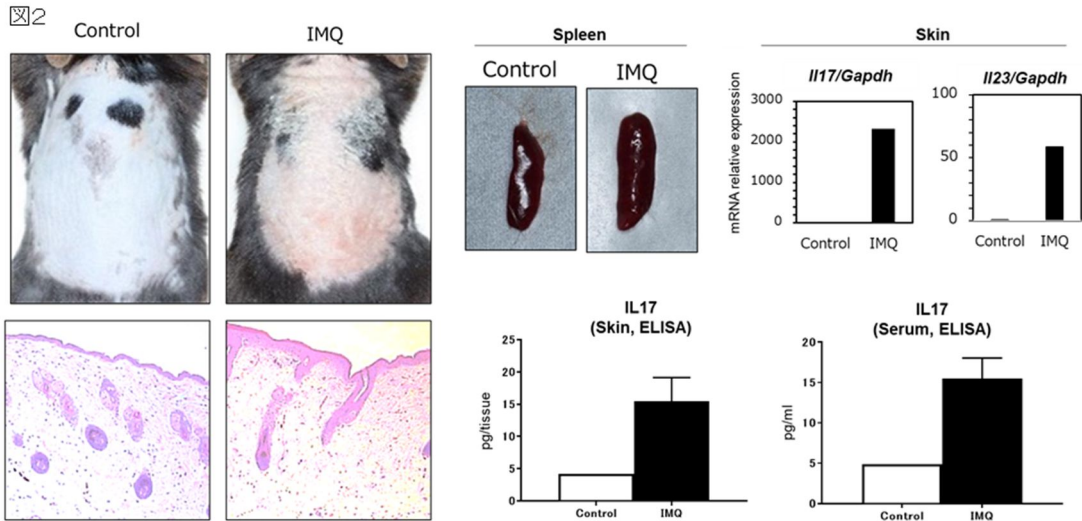
イミキモド誘発性の乾癬モデルの皮膚炎誘発過程における ICG-001 皮内投与の影響を、皮膚炎の重症度、形態学的解析、炎症性マーカー解析にて検証した。更に ICG-001 投与群と非投与群の皮膚における遺伝子発現を RNA シークエンスにて網羅的に解析した。(図 1)



4. 研究成果

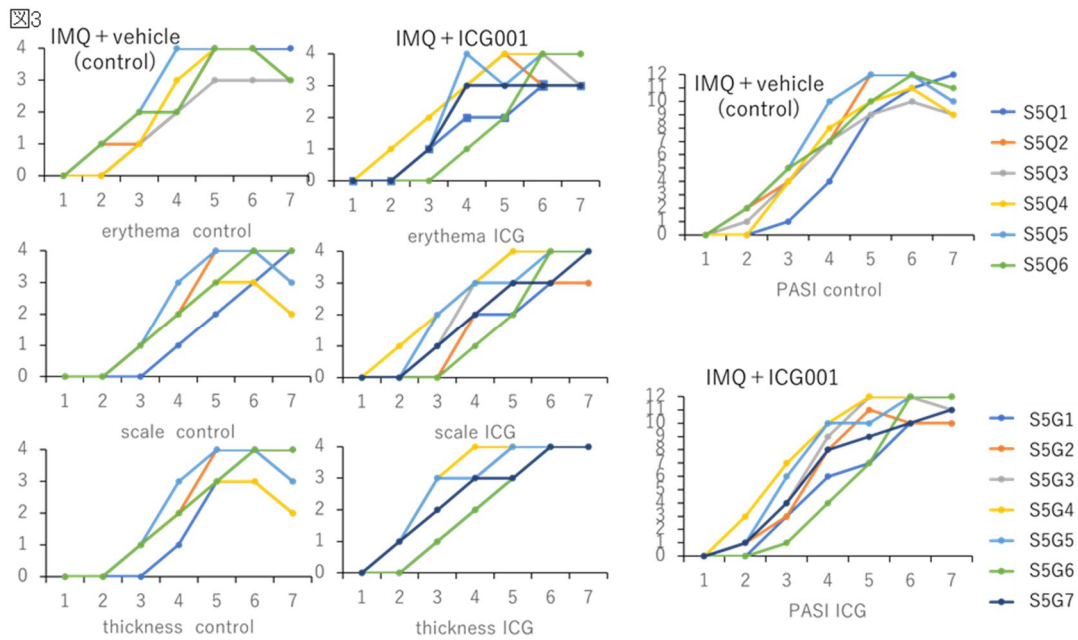
(1) イミキモド誘発性乾癬様皮膚炎マウスの作成

イミキモド (IMQ: 62.5mg/day) を 6 日間塗布したところ、図 2 のように表皮の肥厚や脾臓の増大、IL-17 と IL-23 の発現と産生の誘導・亢進を伴う乾癬様皮膚疹の誘導が確認できた。(図 2)



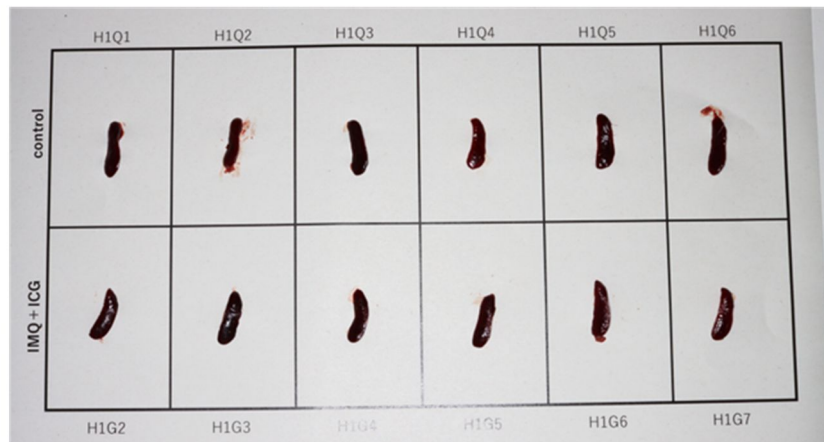
(2) イミキモド誘発性乾癬様皮膚炎マウスにおける ICG-001 皮内投与の影響

皮膚炎の重症度を紅斑 (erythema) 鱗屑 (scale) 別に解析し、更に総合重症度を PASI スコアにて解析した。更に形態学的解析として、病理標本を用いて表皮の厚さ (thickness) を解析した。その結果、いずれにおいても ICG-001 皮内投与の影響を検出できなかった。(図3) この結果は、C57BL/6JSmSlcを用いた場合も、BALB/cCrSlcを用いた場合も同様であった。

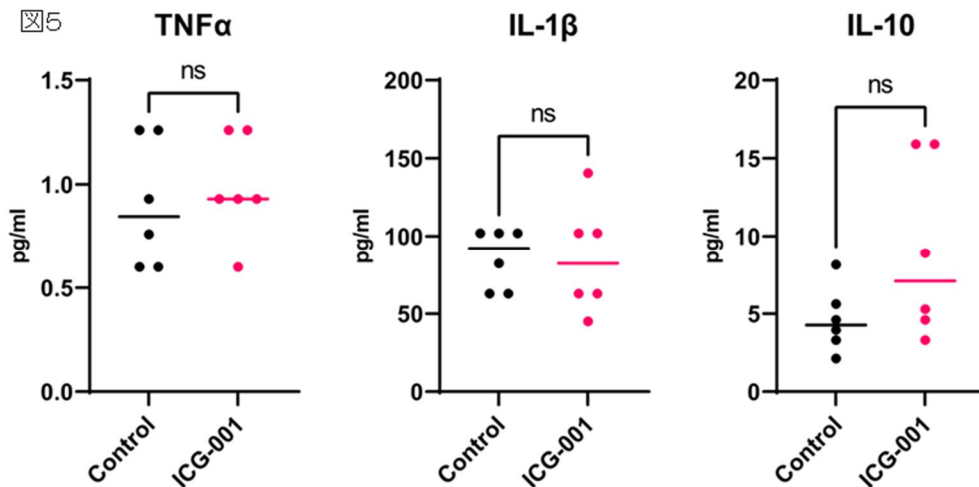


更に、脾臓の大きさについても ICG-001 皮内投与の影響を検出できなかった。(図4)

図4

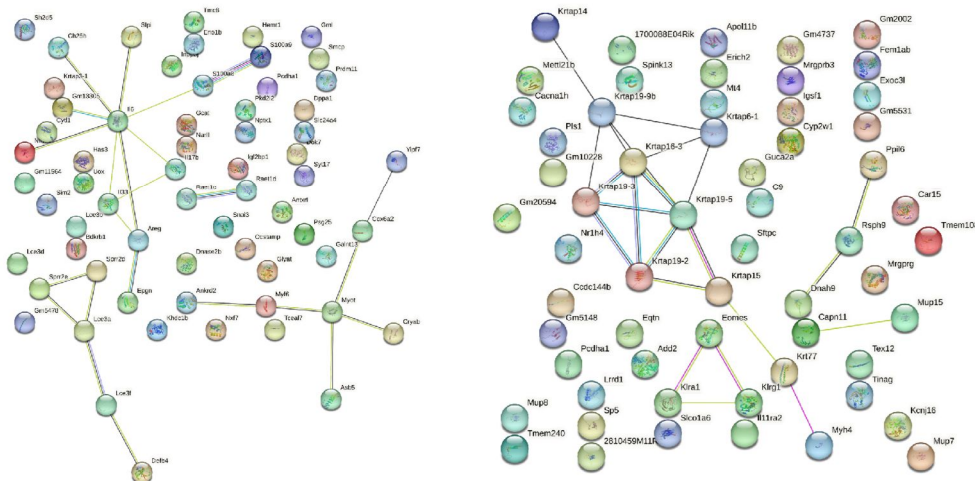


血清中の炎症性サイトカインレベルにおいても、ICG-001 皮内投与の影響を検出できなかった。(図5)



採取した皮膚から抽出した RNA を用いて、網羅的に遺伝子解析を実施した結果、多数の発現上昇遺伝子 (up-regulated genes) と発現低下遺伝子 (down-regulated gene) を検出した。(図6)

図6 up-regulated genes down-regulated genes



以上の結果から、ICG-001 はアトピー性皮膚炎モデルでは皮膚炎を抑制したが、乾癬様皮膚炎に対しては抑制効果を示さないことが判明した。一方、ICG-001 投与によって多数の遺伝子の変動が検出された。

研究期間全体の結果を総合すると、アトピー性皮膚炎の病態と乾癬の病態には、Wnt/ -catenin/CBP シグナルの関与の違いに関連した違いがあるものと推察された。アトピー性皮膚炎モデルと乾癬モデルや実際の患者で知られている病理学的所見において、特に真皮の肥厚に差があることは示唆に富む。即ち、真皮の肥厚が特徴的なアトピー性皮膚炎モデルでは炎症抑制効果があり、真皮の肥厚を示さなかった乾癬モデルでは炎症抑制効果を示さなかったことは、選択的 Wnt/ -catenin/CBP シグナル阻害は真皮のリモデリング阻害を通じて皮膚炎抑制効果を示す可能性を示唆する。そして、アトピー性皮膚炎の病態における真皮のリモデリングの重要性を乾癬モデルとの比較から浮き彫りにしているとも言えるかもしれない。更に、Wnt/ -catenin/CBP シグナル阻害による遺伝子の変動に関するデータも得られたことから、アトピー性皮膚炎と乾癬の病態の違いについて研究する上での重要な知見を得たものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------