

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461690

研究課題名(和文)慢性皮膚炎が引き起こす炎症性サイトカインによる全身臓器病変に関する研究

研究課題名(英文)Persistent release of IL-1s from skin causes systemic Inflammatory diseases

研究代表者

山中 恵一 (Yamanaka, Keiichi)

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70314135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚炎症病巣部から過剰に産生されるIL-1により、全身の炎症、特に血管病変・脂質代謝異常に加えて、全身性アミロイドーシスを生じるに至る可能性を詳細に検討し、内臓病変の一部が抗IL-1抗体の投与により回避でき、治療戦略を作成できる可能性を証明し報告した。そして乾癬やアトピー性皮膚炎が単に皮膚のみに影響を与えるに止まらず、全身の臓器にも深く関与することを証明し、“Inflammatory Skin March”という新規の概念を提唱できた。

研究成果の概要(英文)：The skin is an immune organ that produces large amount of proinflammatory cytokines including IL-1. The role of the epidermal IL-1 is not limited to initiation of local inflammatory responses, but also to induction of systemic inflammation. We here showed the occurrence of severe systemic cardiovascular diseases and metabolic abnormalities including aberrant vascular wall remodeling with aortic stenosis, cardiomegaly, impaired limb and tail circulation, fatty tissue loss and systemic amyloidosis in multiple organs in mouse models with severe dermatitis caused by persistent release of IL-1s from the skin. These morbid conditions were ameliorated by the administration of anti-IL-1 and IL-1 antibodies.

研究分野：慢性皮膚炎症

キーワード：アトピー性皮膚炎 尋常性乾癬 サイトカイン 動脈硬化症 全身性アミロイドーシス

1. 研究開始当初の背景

慢性皮膚疾患では、持続的に表皮角化細胞の破壊や炎症細胞の浸潤が生じ、結果病変部皮膚からは IL-1 や IL-18 等の炎症性・前炎症性サイトカインが放出される。研究代表者らはこれまで自然発症型アトピー性皮膚炎(AD)や花粉症免疫療法などアレルギー性炎症の発症機序の解明と治療の研究を行い、皮膚炎にて産生増加するサイトカインの重要性を証明してきた。事実、我々の急性および慢性皮膚炎モデルマウスを詳細に観察したところ、持続性に表皮角化細胞より IL-1, IL-18 等の炎症性・前炎症性サイトカインが過剰産生され、結果高 IL-1 血症が生じていた。過去には急性の高サイトカイン血症による臓器障害の報告はインフルエンザウイルス等の感染症に伴う急性呼吸窮迫症候群(ARDS)や癌悪液質などでは見られるも、長期間にわたる持続性高 IL-1 血症により、各種臓器に及ぼす影響は不詳であった。近年、炎症性サイトカインが過剰である皮膚疾患の一つである尋常性乾癬では、アテローム動脈硬化の増加による心血管イベントの危険性が高まり寿命の短縮に至るとのデータが発表された。皮膚疾患が臓器病変に関与する報告であるが、担っているサイトカインや炎症細胞の詳細な原因究明は未だされておらず、且つ他の慢性皮膚疾患における検索もされていない。本研究においては、我々が確立した2種類の自然発症皮膚炎モデルを利用し、皮膚炎病変部で過剰産生されるサイトカイン、特に IL-1 が全身の炎症を引き起こし、心血管病変・脂質代謝異常・全身性アミロイドーシスを生じるに至る可能性を解明する。また炎症抑制を期待しての抗 IL-1 抗体や炎症性サイトカイン阻害剤の投与により、これらの内臓病変の回避の可能性を検索する。

2. 研究の目的

アトピー性皮膚炎や尋常性乾癬などの皮膚疾患の罹患率は増加傾向にあり、社会問題となりつつある。皮膚は免疫組織としては最大の臓器の一つで

あるため、皮膚の慢性炎症により局所より産生されるサイトカインが生体の免疫に与える影響は甚大であると思われるが、炎症性サイトカイン過剰モデルが致死性のため、長期間にわたる高炎症性サイトカイン血症が内臓臓器に与える障害を調べた報告は無い。本研究に於いては、2種類の自然発症皮膚炎モデルを利用し、皮膚炎病変部から産生される IL-1 により高 IL-1 血症がもたらされ、結果全身の炎症、特に心血管病変・脂質代謝異常・全身性アミロイドーシスを生じるに至る可能性を詳細に検討する。また抗 IL-1 抗体や炎症性サイトカイン阻害剤の投与により、これらの内臓病変の回避の可能性を検索する。

3. 研究の方法

(1) 当科オリジナルの急性型・慢性型自然発症皮膚炎モデルを利用し、皮膚炎局所より産生される IL-1 が抗サイトカイン血症をもたらす、全身の炎症を生じ得ることを証明する。急性型自然発症皮膚炎モデルは表皮特異的に caspase-1 を過剰発現したモデルであり、生後8週齢で顔面から皮疹を生じ、著明な掻痒を伴う急性の皮膚炎が全身に拡大する。また慢性型自然発症皮膚炎モデルは IL-18 を過剰発現させたマウスであり掻痒を伴う慢性湿疹が生後1年から発症し、年余に渡り持続する。まずは病変部皮膚の浸潤細胞や炎症性サイトカインの検討など詳細な検索を行う。

次に臓器病変を検討するが、持続性皮膚炎自体が動脈硬化に寄与している可能性がある。本モデルでは末梢循環不全が起き、末梢血圧の低下と心肥大が生じている事をすでに見いだしている。大動脈自体の詳細な解析を行う予定であるが、組織培養や RT-PCR にて下流の炎症性サイトカインの検索、動脈硬化因子の検索を行う。組織学的検討にて脂肪細胞も健全な組織を呈していない。アトピー性皮膚炎患者の中にはいわゆる痩せ傾向が多く見られるが、本マウスモデルでも内臓脂肪の減少が著明である。マウスの CT 撮影を行い、脂肪量の解析と皮疹の重症度との相関を調べる予定である。培養脂肪細胞は IL-1 の負荷にて細胞質の萎縮が生じる事は確認しており、直接の

高 IL-1 血症のため皮下脂肪織の減少が生じている可能性があるが精査を要する。持続性の炎症の結果生じるアミロイド沈着、アミロイドーシスは極めて重要である。臓器腫大と共に、機能異常を認めている。高度のアミロイド沈着は臓器不全にまで至るため、臓器を詳細に検討する必要がある。皮膚炎は、これまで全身的な炎症との結びつきは言及されてこなかった。しかしながら、本研究により広汎な皮膚炎、皮膚障害及び高 IL-1 血症が、心血管病変・脂質代謝異常・全身性アミロイドーシスを生じるに至る可能性が極めて高い事が証明される。

(2) 皮膚炎の改善と共に回避すべき事項は内蔵合併症である。臓器障害の精査を追加で行うと共に、抗 IL-1抗体や炎症性サイトカイン阻害剤の投与により、これらの内臓病変の回避の可能性を検索する。まずは大動脈の検索、硬化の回避、慢性心肥大の予防が重要である。抗体投与は皮膚炎発症前からの予防的投与と共に、皮膚炎発症後の治療的投与の2つのスケジュールにて施行予定である。組織学的解析・分子学的解析・CT撮影による視覚的解析をした。更にはサイトカイン抗体療法による臓器アミロイドーシスの回避を図る。組織学的検索に加えて、生化学的検討も要する。

(3) 炎症性サイトカイン、特にIL-1の影響を完全に除外する為には、IL-1欠損マウスとの交配が必須である。IL-1 欠損マウス、IL-1 欠損マウス、IL-1 欠損マウスとの交配を予定する。ヒトへの応用を考える際には非常に重要な項目となる。

4 . 研究成果

皮膚炎症病巣部から過剰に産生される IL-1 により、全身の炎症、特に血管病変・脂質代謝異常に加えて、全身性アミロイドーシスを生じるに至る可能性を詳細に検討し、内臓病変の一部が抗 IL-1 抗体の投与により回避でき、治療戦略を作成できる可能性を証明し報告した。そして乾癬やアトピー性皮膚炎が単に皮膚のみに影響を与えるに止まらず、全身の臓器にも深く関与することを証明し、

“ Inflammatory Skin March ” という新規の概念を提唱できた。

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 27 件)

The Plasma Levels of ADAMTS-13, von Willebrand Factor, VWFpp, and Fibrin-Related Markers in Patients With Systemic Sclerosis Having Thrombosis
Habe K, Wada H, Higashiyama A, Akeda T, Tsuda K, Mori R, Kakeda M, Matsumoto T, Ohishi K, Yamanaka K, Katayama N, Mizutani H (査読あり)
Clin Appl Thromb Hemost: 1076029617736382, 2017

Is the Anti-NXP-2(ANTI-MJ) antibody a marker antibody for dysphagia in dermatomyositis? - report of three cases
Kakeda M, Yamanaka K, Muro Y, Mizutani H (査読あり)
EMJ Dermatology 5(1): 57-58, 2017

Case of dengue fever missed at the initial screening of an endemic area but developed later in Japan
Kondo M, Akachi S, Goto H, Umaoka A, Yamanaka K, Mizutani H (査読あり)
J Dermatol 44(7): 847-848, 2017

Case with cellulitis, lymphangitis and subcutaneous nodule suspected due to Rickettsia japonica carrying tick bite
Kondo M, Akachi S, Yamazoe N, Yamanaka K, Mizutani H (査読あり)
J Dermatol 44(10): 1182-1183, 2017

Rickettsia species among ticks in an area of Japan endemic for Japanese spotted fever
Kondo M, Ando K, Yamanaka K, Mizutani H (査読あり)
Southeast Asian J Trop Med Public Health 48(3): 585-589, 2017

Case with acute urticaria by red meat after
Haemaphysalis longicornis bite

Kondo M, Nakagawa T, Yamanaka K, Mizutani H (査読あり) J Dermatol 44(7): e168-e169, 2017

Successful combination therapy of propranolol and
prednisolone for a case with congenital
Kasabach-Merritt syndrome

Mizutani K, Umaoka A, Tsuda K, Kakeda M, Habe K,
Yamanaka K, Suyama M, Mizutani H (査読あり)
J Dermatol 44(12): 1389-1391, 2017

Well-controlled juvenile dermatomyositis over 20
years recurred after delivery

Okada K, Yamanaka K, Gyobu M, Ito Y, Mizutani H
(査読あり) J Dermatol 44(7): 855-857, 2017

Cutaneous polyarteritis nodosa causing refractory
skin deformation and pigmentation as sequel

Okada K, Nakamori R, Mizutani H, Yamanaka K (査読あり) An Bras Dermatol 92(5 Suppl 1): 53-55, 2017

Compound heterozygotes for filaggrin gene
mutations do not always show severe atopic dermatitis
Sekiya A, Kono M, Tsujiuchi H, Kobayashi T, Nomura
T, Kitakawa M, Suzuki N, Yamanaka K, Sueki H,
McLean W H, Shimizu H, Akiyama M (査読あり)
J Eur Acad Dermatol Venereol 31(1): 158-162, 2017

Interleukin-17-mediated manifestation of psoriasis
and tinea

Imafuku S, Yamanaka K (査読あり)
Australasian Journal of Dermatology, 2017 in press

Restrictive IL-10 induction by an innocuous
parainfluenza virus vector ameliorates nasal allergy
Yamanaka K, Nakanishi T, Isono K, Hasegawa C,
Inada H, Mizutani K, Matsushima Y, Okada K,
Mabuchi T, Kondo M, Yamagiwa A, Kakeda M, Habe
K, Nosaka T, Gabazza E C, Yamazaki H, Mizutani H,

Kawano M (査読あり)

J Allergy Clin Immunol 139(2): 682-686 e687, 2017

Skin inflammation leads immunoglobulin G
aggregation and deposition in multiple organs

Yamanaka K, Okada K, Nakanishi T, Mizutani K,
Matsushima Y, Kondo M, Habe K, Mizutani H, Seo N
(査読あり) J Dermatol Sci 88(1): 146-148, 2017

Neutrophils are not the dominant interleukin-17
producer in psoriasis

Yamanaka K, Yamagiwa A, Akeda T, Kondo M,
Kakeda M, Habe K, Imafuku S, Sano S, Mizutani H
(査読あり) J Dermatol 44(7): e170-e171, 2017

Flutamide-induced photoleukoderma
Higashiyama A, Yokoyama T, Omoto Y, Habe K,

Yamanaka K, Mizutani H (査読あり)
J Dermatol 43(9): 1105-1106, 2016

Two Japanese siblings affected with Chikungunya
fever with different clinical courses: Imported
infections from the Cook Islands

Kondo M, Akachi S, Ando K, Nomura T, Yamanaka K,
Mizutani H (査読あり)
J Dermatol 43(6): 697-700, 2016

A new biomarker for psoriasis
Yamanaka K, Mizutani H (査読あり)
Br J Dermatol 174(6): 1191-1192, 2016

Improvement in early diagnosis of Japanese spotted
fever by using a novel Rick PCR system

M. Kondo, S. Akachi, M. Kawano, K. Yamanaka, A. Yamagiwa,
E. C. Gabazza, K. Ando, H. Mizutani (査読あり)
J Dermatol 42(11): 1066-1071. 2015

A first report of rickettsia japonica detected from amblyomma
testudinarium

M. Kondo, K. Yamanaka, K. Ando, H. Mizutani (査読あり)
International Journal Of Advances In Case Reports

2(21): 1268-1270. 2015

Band-like lipoatrophy on the forearm by injected triamcinolone acetonide to wrist joint

K. Yamanaka, M. Kondo, H. Goto, S. Yamamoto, Y. Taniguchi, H. Mizutani (査読あり)
The Journal of Dermatology**42**(9): 934-935. 2015

⑳ Olopatadine, a non-sedating H1 antihistamine, decreases the nocturnal scratching without affecting sleep quality in atopic dermatitis

K. Yamanaka, E. Motomura, Y. Noro, K. Umeda, T. Morikawa, K. Umeda-Togami, Y. Omoto, K. Isoda, M. Kondo, K. Tsuda, M. Okuda, E. C. Gabazza, H. Mizutani (査読あり)
Exp Dermatol**24**(3): 227-229. 2015

㉑ Pyoderma gangrenosum and annular erythema associated with Sjögren's syndrome controlled with minocycline

K. Yamanaka, H. Murota, H. Goto, S. Yamamoto, I. Katayama, Y. Taniguchi, H. Mizutani (査読あり)
The Journal of Dermatology**42**(8): 834-836. 2015

㉒ Immunological parameters in prophylactic sublingual immunotherapy in asymptomatic subjects sensitized to Japanese cedar pollen

K. Yamanaka, S. A. Shah, H. Sakaida, A. Yamagiwa, S. Masuda, H. Mizutani, K. Takeuchi (査読あり)
Allergol Int**64**(1): 54-59. 2015

㉓ "Inflammatory skin march": IL-1-mediated skin inflammation, atopic dermatitis, and psoriasis to cardiovascular events.

Yamanaka K, Mizutani H. (査読あり)
J Allergy Clin Immunol. **136**(3):823-4. 2015

㉔ Compound heterozygous mutation of Rag1 leading to Omenn syndrome.

Matthews AG, Briggs CE, Yamanaka K, Small TN, Mooster JL, Bonilla FA, Oettinger MA, Butte MJ. (査読あり)

PLoS One. **10**(4):e0121489. 2015

㉕ Incidence of retinal detachment associated with atopic dermatitis in Japan: review of cases from 1992 to 2011.

Sasoh M, Mizutani H, Matsubara H, Furuta M, Matsui Y, Yamanaka K, Kondo M. (査読あり)
Clin Ophthalmol. **23** (9) 1129-34. 2015

[学会発表](計10件)

Rapid changes in the red meat and α -Gal specific IgE-RAST level in the clinical course of a case with red meat allergy and Haemaphysalis longicornis bite
Kondo M, Nakagawa T, Yamanaka K, Mizutani H 76th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology: 2017.4.26-29, Portland, USA

Neutrophil is not the dominant IL-17 producer in psoriasis
Yamanaka K, Yamagiwa A, Akeda T, Kondo M, Kakeda M, Habe K, Mizutani H
76th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology: 2017.4.26-29, Portland, USA

Is the anti-NXP-2(ANTI-MJ) antibody a marker antibody for dysphagia in dermatomyositis? -report of three cases
Kakeda M, Yamanaka K, Tsuda K, Matsushima Y, Gyobu M, Yokoyama T, Habe K, Muro Y, Mizutani H
The 26th European Academy of Dermatology and Venereology Congress: 2017.9.13-17, Geneva, Switzerland

Skin inflammation leads immunoglobulin G aggregation and deposition in multiple organs

Matsushima Y, Okada K, Mizutani K, Kondo M, Habe K, Yamanaka K

47th Annual ESDR Meeting: 2017.9.27-30, Salzburg, Austria

Is neutrophil the dominant IL-17 producer in psoriasis?

Mizutani K, Matsushima Y, Okada K, Yamagiwa A, Akeda T, Kondo M, Kakeda M, Habe K, Yamanaka K

47th Annual ESDR Meeting: 2017.9.27-30, Salzburg, Austria

The Concept of Inflammatory Skin March
Yamanaka K

Asian Summit for Psoriasis 2016: 2016. 9. 23-24, Seoul, Korea

Anti-NXP-2(MJ)antibody-positive dermatomyositis developing severe dysphagia and immune thrombocytopenic purpura with generalized subcutaneous edema: a case report

Kakeda M, Omoto Y, Gyobu M, Habe K, Yamanaka K, Muro Y, Mizutani H

25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress: 2016.9. 28-10. 2, Vienna, Austria

The Era of biologic therapy in psoriatic disease, the step we need to take from Derm's perspective on PsA
Keiichi Yamanaka

Taiwan Psoriasis Speaker tour

15 April 2015 @ Taipei PALAIS Hotel

16 April 2015 @ TEMPUS Hotel Taichung

17 April 2015 @ Kaohsiung Grand Hotel

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1)研究代表者
山中 恵一 (YAMANAKA, Keiichi)
三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70314135

(2)研究分担者
水谷 仁 (MIZUTANI, Hitoshi)
三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究者番号：30115737

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()