

皮膚免疫細胞の遊走を制御する新機構の解明

住田隼一

東京大学 大学院医学系研究科 皮膚科学

【研究の背景】

免疫細胞の遊走を促進・抑制する分子機構については、疾患や臓器、免疫細胞の種類によって異なることが想定されている。炎症時の皮膚病変部にはリンパ球など様々な免疫細胞が遊走してくるが、その homing に関わる分子としては、CCR4 や CCR6 などが知られているものの、未解明の点も多い。申請者は、これまでに細胞遊走に関する多くの研究を行い、近年、腸リンパ球や皮膚リンパ球の遊走を抑制する分子機構の発見について報告してきたが、他にも免疫細胞の遊走を制御する分子の存在が疑われており、さらなる機序解明が求められている。

【目 的】

本研究では、皮膚における新規免疫細胞遊走制御機構の解明を目指し、炎症性皮膚疾患の新規治療戦略のための分子基盤構築を目指すこととした。

【方 法】

乾癬、アトピー性皮膚炎といった皮膚臨床検体を用いた組織染色、*in situ* hybridization、定量 PCR などによる発現解析。遺伝子改変マウスを入手し、それに各種皮膚炎モデルを実施し、表現型を解析。疾患モデルで炎症を生じさせたマウス皮膚を用いて、組織染色、*in situ* hybridization、定量 PCR、フローサイトメトリー・ソーティングによる細胞単離・分取・population 解析。ヒトやマウスの細胞株や初代培養細胞を用いた刺激実験、遊走実験などによる機能解析。組織では LC-MS/MS、組織局在については MALDI-MSI (イメージング質量分析) を用いて検討。細胞ごとの遺伝子解析やその比較については、既報告のデータを用いた再解析に加えて、遺伝子改変マウスと野生型マウスで比較するために独自にシングルセル RNA シーケンス (sc-RNAseq) を実施し、網羅的な発現解析や pathway 解析なども実施する。

【結 果】

まず、乾癬、アトピー性皮膚炎といった皮膚臨床検体を用いた定量 PCR、組織染色などにより、乾癬組織において、健常皮膚よりも発現上昇する脂質関連分子を複数同定し、その発現細胞などについても検討した。また、既報告の sc-RNAseq データの再解析により、追加検討を実施した。特許申請準備中のため具体名は記載できないが、注目すべき分子については、遺伝子改変マウスを用いて、乾癬様皮膚炎モデルでの表現型を確認したところ、欠損マウスで皮膚炎症の増悪が認められた。野生型マウスと欠損マウスで比較検討したところ、欠損マウスでは、病態に寄与するサイトカインを高発現するリンパ球が増加していることが確認された。そこで、この分子がリンパ球に発現していることを鑑みて、この分子を高発現するリンパ球細胞株を用いて、*in vitro* の実験を行ったところ、この分子が、リンパ球の遊走を負に制御している可能性が示唆された。これらの結果などから、欠損マウスでみられた皮膚リンパ球の増加が、その遊走増加に起因すると推察された。現在、この分子が皮膚へ浸潤するリンパ球の遊走を抑制する機能があると考え、追加の検討・研究を実施している。

【考 察】

炎症部皮膚には、多様な免疫担当細胞が浸潤してくるが、本研究で着目している分子は、乾癬病態において重要なサイトカインを高発現する細胞で特に発現が高い。このため、本研究結果が、疾患特異的な治療薬の開発につながる可能性がある。今後は、治療応用を念頭においたマウス実験などを追加したいと考えている。また、着目する分子が細胞に作用する際のシグナル経路などについても検討を追加したい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究では、皮膚臨床検体を用いた解析から見出したシーズに着目しており、さらに、マウスと疾患モデルを用いた実験により、その役割について検討を加えている。このため、本研究で得られた結果は、ヒト疾患の実臨床に演繹できる可能性が高いと考えられる。また、遺伝子欠損マウスを用いた解析から、この分子が炎症を抑制することが想定されたため、この分子自体が治療薬となりえる。現在の炎症性皮膚疾患では、近年の生物学的製剤などにより治療の進展がみられるが、本研究で注目する分子は、これらのターゲット分子とは異なる。このため、本研究で着目している分子が治療薬開発につながれば、既存の治療に代わる薬剤として、あるいは併用薬として、臨床・治療に貢献できる可能性がある。