

氏 名	金田 一真
(ふりがな)	(かねだ かずま)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1120 号
学位審査年月日	令和2年1月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Ghrelin attenuates imiquimod-induced psoriasiform skin inflammation in mice (グレリンはマウスのイミキモド誘発による乾癬様 皮膚炎を減弱させる)
論文審査委員	(主) 教授 高井 真司 教授 朝日 通雄 教授 廣瀬 善信

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

乾癬は、炎症性角化症に属する代表的な慢性難治性皮膚疾患の一つで、臨床的には、鱗屑や痂皮を伴う境界明瞭な紅斑が認められる。本疾患の発生メカニズムの詳細は不明であるが、樹状細胞や Th17 細胞などの免疫細胞が TNF- α 、IL-17 を始めとする炎症性サイトカインによって活性化され、その結果、紅斑が形成されることが知られている。乾癬の治療として、副腎皮質ステロイド剤、ビタミン D₃ による外用療法、紫外線照射、免疫抑制剤、アプレミラストによる内服療法などが行われている。最近、乾癬の重症型や乾癬性関節炎に対し、特定のサイトカインの作用を抑制する生物学的製剤が用いられるようになり、治療の選択肢が広がりつつある。

グレリンは主に胃から産生される内分泌ホルモンで、成長ホルモン分泌を刺激する以外に、摂食亢進、エネルギー代謝調節など様々な作用を併せ持つ。近年、グレリンの持つ抗炎症作用が注目されており、呼吸器疾患、循環器疾患、消化器疾患、神経疾患、腎疾患など様々な分野の炎症性疾患モデルに対するグレリンの有効性が報告されている。最近、グレリンを用いた心不全や慢性呼吸器疾患などの患者を対象とした臨床試験も実施され、治療の新たな選択肢の一つとして期待されている。しかし、皮膚疾患に対するグレリンの有効性についての検討はほとんど行われていない。

イミキモド (imiquimod : IMQ) は炎症性サイトカイン産生を促し、マウス皮膚に塗布することで乾癬様皮疹を誘発でき、その皮疹の発症における病態もヒト乾癬に類似すると考えられている。本研究では、この IMQ 誘発乾癬マウスモデルの乾癬に対するグレリンの有効性を検討した。

《方 法》

(動物)

BALB/c マウスを陰性コントロール (Control) 群、プラセボ (PBS) 群、グレリン (400 または 1600 μ g/kg) 投与群の計 4 群に分けた。

(乾癬マウスモデルの作製)

IMQ を連日 (1 日目から 4 日間)、陰性コントロール群以外のマウスの皮膚に塗布し、局所的に乾癬様皮疹を誘発させた。陰性コントロール群には同様に親水軟膏を塗布した。

(グレリンによる皮膚症状への有効性の評価)

グレリン投与群には実験開始日より IMQ 塗布直後にグレリンを皮疹誘発部位 (評価部位 ; 左側腹部) に皮下注射 (1 日目から 4 日間) した。そして実験開始から終了日 (1 日目から 5 日間) にかけて、皮疹誘発部位を観察し、各群の臨床スコア (乾癬に特徴的である紅斑、落屑、浸潤それぞれとその合計スコア) を経時的に比較した。また、実験終了日

に皮疹誘発部位の皮膚を採取し、病理標本（HE 染色）を作製した。光学顕微鏡で各群の病理組織学的所見を観察し、表皮肥厚や過角化などの乾癬様の所見の程度を評価した（病理スコア）。

《結 果》

IMQ 塗布 3 日目より、乾癬様皮疹が誘発されたが、陰性コントロール群では皮疹を認めなかった。IMQ 誘発皮疹の経時的な各臨床スコアを検討したところ、グレリン 1600 μ g/kg 投与群での 3~5 日目の紅斑スコア、4~5 日目の浸潤スコアが、グレリン非投与群との比較で有意に低値を示し、合計スコアでもグレリン 1600 μ g/kg 投与群の 3~5 日目でグレリン非投与群との比較で有意に低値を示した。ゆえに、グレリン 1600 μ g/kg 投与群での IMQ 誘発皮疹は、その他の群と比較して軽症であることが示された。また、病理スコアもグレリン 1600 μ g/kg 投与群でグレリン非投与群と比較し有意に低値であった。すなわち、病理組織学的にもグレリン 1600 μ g/kg 投与群でその他の群と比較して乾癬に特徴的な所見が軽度であった。

《考 察》

本研究では、IMQ 誘発乾癬マウスモデルにおいて、抗炎症作用をもつグレリンの乾癬様皮疹に対する影響を検討し、乾癬様皮疹発症にグレリンが抑制効果を発揮することが示唆された。

乾癬は免疫細胞と表皮ケラチノサイトの相互作用により発症する皮膚疾患である。グレリンは抗炎症作用を含む様々な生理作用を持つことが知られている。グレリンが抗炎症作用を発揮する機序は未だ詳細不明であるが、標的細胞、特に免疫細胞のグレリン受容体を介した免疫反応で中心的役割を果たす核内転写因子である NF- κ B の機能抑制によるものが想定されている。NF- κ B は TNF- α をはじめとする種々のサイトカインによって活性化され、炎症、細胞増殖、アポトーシスの誘導に関与し、各種の病態に重要な役割を担っているとされている。つまり、グレリンが受容体と結合後に TNF- α による NF- κ B へのシ

グナル伝達を細胞質内および核内で阻害し、その結果として乾癬の病勢を抑制する可能性が示唆される。

現在、乾癬に対し行われているシクロスポリン、生物学的製剤をはじめとする全身療法は、腎毒性や薬物相互作用、感染症などに注意して投与する必要がある。一方、グレリンは、元々生体内のホルモンであることから、グレリン投与による副作用は少ないとされ、新薬としてのグレリン製剤の開発が期待される。

《結 論》

グレリンはヒト乾癬に病態が類似する乾癬マウスモデルの皮疹に対して抑制効果を発揮し、ヒト乾癬に対する将来的な治療の選択肢となる可能性がある。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

乾癬は、炎症性角化症に属する代表的な慢性難治性皮膚疾患の一つで、臨床的には鱗屑や痂皮を伴う境界明瞭な紅斑が認められる。本疾患の発生メカニズムの詳細は不明であるが、免疫学的な要因が関与していると考えられており、最近では特定のサイトカインの作用を抑制する生物学的製剤が用いられ治療の選択肢が広がりつつある。

グレリンは主に胃から産生される内因性ペプチドで、成長ホルモン分泌促進など様々な作用をもつ。近年、グレリンのもつ抗炎症作用が注目されており、呼吸器疾患、循環器疾患など様々な炎症性疾患モデルに対するグレリンの有効性が報告されている。グレリンの抗炎症作用のメカニズムは、免疫細胞などのグレリン受容体を介した機序が関与していると想定されている。そのため、グレリンは様々な疾患に対する治療の新たな選択肢の一つとして期待されているが、皮膚疾患に対する有効性を検討した報告はほとんど存在しない。そこで申請者は、このような抗炎症作用をもつグレリンに着目し、乾癬マウスモデル (IMQ-induced psoriasis-like mouse model) において、グレリンの乾癬様皮疹に対する有効性を検討した。

BALB/c マウスを陰性コントロール群、プラセボ (PBS) 群、グレリン低用量群、グレリン高用量群の計 4 群に分け、IMQ の皮膚塗布により乾癬マウスモデルを作製し、グレリンあるいは PBS を皮疹誘発部位に皮下注射した。実験開始から終了日 (1 日目から 5 日間) まで皮疹誘発部位を観察し、各群の臨床スコア (乾癬に特徴的である紅斑、落屑、浸潤それぞれとその合計スコア) を経時的に比較した。また、実験終了日に皮疹誘発部位の皮膚を採取し、病理標本 (HE 染色) を作成・観察し、各群の病理学的所見を比較した。

その結果、グレリン高用量群はプラセボ群と比較し、紅斑や病理組織学的な乾癬様の変化は軽度であり、臨床・病理スコアは有意に低値を示した。ゆえに、グレリン投与は乾癬マウスモデルの乾癬様皮疹の誘発を抑制することが示唆された。本研究による成果は、ヒト乾癬に対してグレリンが将来的な治療の選択肢となる可能性を示すものであり、臨床的に意義深いと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Cutaneous Immunology and Allergy 2: 156-162, 2019 Nov

doi: 10.1002/cia2.12086