

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04240

研究課題名(和文) 大気汚染物質によるアトピー性皮膚炎での炎症発現の機序の解明

研究課題名(英文) Mechanical analysis of of inflammation in atopic dermatitis caused by air pollutants

研究代表者

奥山 隆平 (Okuyama, Ryuhei)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：80292332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：アトピー性皮膚炎は世界的に増加しており、その原因の1つとして大気汚染が示唆されている。大気汚染物質中の多環芳香族炭化水素が、Aryl hydrocarbon receptor (AhR)を活性化することで、痒みと炎症を引き起こす。皮膚から免疫細胞をsingle cellとして分離して、FACSを用いて解析を進めた。Th2リンパ球とともにgroup 2 innate lymphoid cellsが皮膚炎に関わることがわかった。また、樹状細胞も増加していた。さらに、Ahrが活性化による痒みの増強にはarteminが関与するが、皮膚炎は異なる機序を介することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アトピー性皮膚炎は、外用ステロイド剤やTh2リンパ球が産生するサイトカインに対する抗体製剤などで治療が行われている。しかし、依然としてQOLの低下が著しい場合も多く、新規の治療法が求められている。この研究では、大気汚染物質がアトピー性皮膚炎の発症に深く関わると想定して、その関連性を分子細胞生物学的手法で解析した。その結果、受容体型転写因子AhRが、様々な分子の転写を制御する結果、アトピー性皮膚炎が生じることがわかり、AhRとその下流分子群が治療のターゲットとなることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Atopic dermatitis is increasing worldwide, and we consider air pollution to be one of its causes. Polycyclic aromatic hydrocarbons in air pollutants activate the Aryl hydrocarbon receptor (AhR), which develops itching and skin inflammation. We separated immune cells from the skin as single cells and analyzed them using FACS. Group 2 innate lymphoid cells were found to be involved in dermatitis together with Th2 lymphocytes. In addition, dendritic cells were also increased. Furthermore, we revealed that Ahr enhanced itching via artemin expression, but that Ahr induced dermatitis in a different mechanism.

研究分野：皮膚科学

キーワード：AhR アトピー性皮膚炎 大気汚染

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、アトピー性皮膚炎の有病率が世界的に増加しており、多くの疫学研究が大気汚染との関連を示唆している。大気汚染物質が生体に作用して、皮膚にアレルギーを引き起こすことが予想された。一方で、大気汚染物質の生体への作用機序は不明であった。

2. 研究の目的

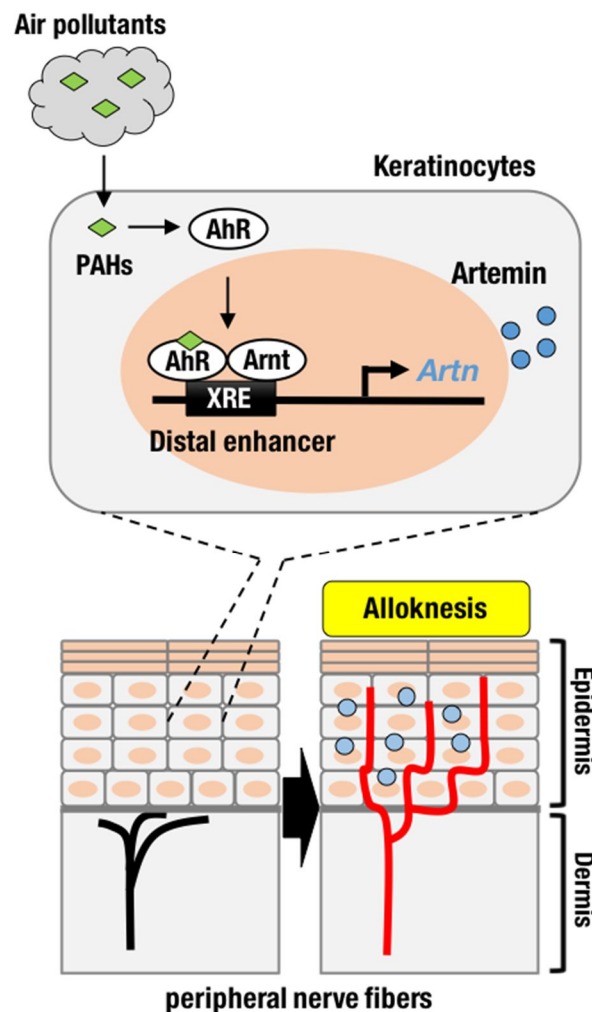
大気汚染物質中の多環芳香族炭化水素は、受容体型転写因子 Aryl hydrocarbon receptor (AhR)と結合し様々な標的遺伝子を制御する。そこで私たちは、皮膚への慢性的な大気汚染物質暴露を模倣するために、表皮で恒常的に AhR が活性化した AhR-CA マウスを作成した。このマウスは、神経線維の伸長を促進し痒みに過敏な状態を形成するとともに、皮膚に炎症細胞の浸潤を促し皮膚炎を引き起こす。本研究では、AhR による皮膚炎の発症機序の解析を行うことを目指した。

3. 研究の方法

AhR-CA マウスの皮膚に浸潤する細胞を分離するため、gentleMACS を用いてホモジナイズした。さらに single cell にして、表面抗原を FACS で解析した。また発現するサイトカイン等を定量的 PCR で解析し、皮膚炎の状態を正確に把握する。Th2 リンパ球だけでなく innate lymphoid cells や樹状細胞等にも焦点をあてた。

また、AhR-CA マウスにおいて炎症細胞、免疫細胞が皮膚炎を起こす根幹は表皮細胞での AhR の転写活性の過剰に起因するわけだが、AhR によって表皮細胞に生じる変化を microarray 等で網羅的に解析する。

さらに、表皮細胞で AhR が活性化すると神経伸張分子である artemin が産生され、感覚神経が皮膚表面まで伸び痒み刺激に敏感になることが明らかになっていたが、artemin の転写調節領域を解析し、大気汚染と痒みとの関係について、検討を進めた。



4 . 研究成果

FACS を使って解析を進めたところ、AhR-CA マウスの皮膚には Th2 リンパ球とともに group 2 innate lymphoid cells が多数浸潤することが明らかになった。樹状細胞に関しては、Langerhans cells は増えていないが、それ以外の樹状細胞では細胞数が増加していた。アレルギーに関連するサイトカインの表皮での産生に関しても変動がみられた。

さらに、artemin の転写調節領域に変異を加え、Ahr の結合を抑制した。その結果、Ahr が活性化しても、artemin の転写を活性化しないと痒みに対する敏感な状態、alloknesis が生じないことが明らかとなった(図)。大気汚染物質による Ahr の活性化は artemin の産生を介して痒みを増強することを、生体レベルで検証することができた。また、Ahr を介した artemin 産生は痒みを引き起こす一方、artemin を抑制しても炎症の抑制は不十分であった。大気汚染物質は Ahr の活性化を介して、痒みを引き起こす pathway と異なる pathway も用いて皮膚炎を引き起こしていることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Omodaka T, Minagawa A, Uhara H, Wakamatsu K, Koizumi T, Tokokawa Y, Koga H, Okuyama R	4. 巻 45
2. 論文標題 Serum 5-S-cysteinyldopa behavior in the early phase of nivolumab treatment of 12 melanoma patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 1340-1344
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14605	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 Shigematsu T, Nakazawa Y, Yoshikawa T, Fujii H, Yamada S, Saijo M, Okuyama R	4. 巻 108
2. 論文標題 Severe acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 infection following cord blood transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 237-238
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-018-2480-9	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 Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, Igarashi A, Morita A, Okuyama R, Wada M, Katoh N, Kawada A	4. 巻 28
2. 論文標題 Juvenile-onset psoriatic arthritis: a survey by the Japanese Society for Psoriasis Research	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol	6. 最初と最後の頁 419-421
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1684/ejd.2018.3286	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 Omodaka T, Kiniwa Y, Sato Y, Suwa M, Sato M, Yamaguchi T, Sato A, Miyake T, Okuyama R	4. 巻 45
2. 論文標題 Type 1 Diabetes in a Melanoma Patient Treated with Ipilimumab after Nivolumab	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e289-e290
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14331	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 Sato M, Uhara H, Koga H, Okuyama R	4. 巻 45
2. 論文標題 Efficacy and toxicity of ipilimumab used after nivolumab in the patients with melanoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e287-e289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14315	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 Kobayashi A, Ogawa E, Matsuzaki S, Minagawa A, Okuyama R	4. 巻 45
2. 論文標題 A pediatric case of generalized pustular psoriasis developing acute pancreatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e278-e279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14325	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 Kiniwa Y, Nakamura K, Mikoshiba A, Akiyama Y, Morimoto A, Okuyama R	4. 巻 90
2. 論文標題 Diversity of circulating tumor cells in peripheral blood: Detection of heterogeneous BRAF mutations in a patient with advanced melanoma by single-cell analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 211-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2018.01.011	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 Edamitsu T, Uhara H, Minagawa A, Okuyama R	4. 巻 79
2. 論文標題 Multiple melanonychia striata as a sign of connective tissue disorders	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Acad Dermatol	6. 最初と最後の頁 375-377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaad.2018.01.008	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 Kobayashi M, Ogawa E, Okuyama R, Kanno H	4. 巻 47
2. 論文標題 In vasculitis of small muscular arteries, activation of vessel-infiltrating CD8 T cells seems to be antigen-independent	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Virchows Arch	6. 最初と最後の頁 271-279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-017-2264-2	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 Ogawa Eisaku, Okuyama Ryuhei, Seki Tomoko, Kobayashi Aya, Oiso Naoki, Muto Masahiko, Nakagawa Hidemi, Kawada Akira	4. 巻 45
2. 論文標題 Epidemiological survey of patients with psoriasis in Matsumoto city, Nagano Prefecture, Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 314-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14101	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 Nakamura Kenta, Yaguchi Tomonori, Ohmura Gaku, Kobayashi Asuka, Kawamura Naoshi, Iwata Takashi, Kuniwa Yukiko, Okuyama Ryuhei, Kawakami Yutaka	4. 巻 109
2. 論文標題 Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 54-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13423	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 Ogawa Eisaku, Okuyama Ryuhei, Seki Tomoko, Kobayashi Aya, Oiso Naoki, Muto Masahiko, Nakagawa Hidemi, Kawada Akira	4. 巻 45
2. 論文標題 Epidemiological survey of patients with psoriasis in Matsumoto city, Nagano Prefecture, Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 314-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14101	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 Watanabe S, Okuyama R, et al	4. 巻 23
2. 論文標題 The first nationwide surveillance of antibacterial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft-tissue infections in dermatology departments in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 503-511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2017.05.006	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 Sano K, Asahina M, Uehara T, Matsumoto K, Araki N, Okuyama R	4. 巻 31
2. 論文標題 Degranulation and shrinkage of dark cells in eccrine glands and elevated serum carcinoembryonic antigen in patients with Acquired Idiopathic Generalized Anhidrosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Eur Acad Derm Venereol	6. 最初と最後の頁 2097-2103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.14443	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 Ashida A, Sakaizawa K, Uhara H, Okuyama R	4. 巻 97
2. 論文標題 Circulating tumor DNA for monitoring treatment response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol	6. 最初と最後の頁 1212-1218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-2748	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 Miyake T, Uhara H, Ishii N, Okuyama R	4. 巻 6
2. 論文標題 Squamous cell carcinoma arising from lupus vulgaris with a >60-year history	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int Cancer Conference J	6. 最初と最後の頁 135-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Mikoshiba Y, Minagawa A, Sano T, Okuyama R	4. 巻 3
2. 論文標題 Pink nodule accompanied with multiple yellow globules at the periphery	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JAAD Case Reports	6. 最初と最後の頁 351-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdc.2017.04.001	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 Takeichi T, Kobayashi A, Ogawa E, Okuno Y, Kataoka S, Kono M, Sugiura K, Okuyama R, Akiyama M	4. 巻 177
2. 論文標題 Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e133-e135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.15442	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 Shirai T, Kiniwa Y, Asaka S, Shimojo Y, Kamijo F, Okuyama R	4. 巻 97
2. 論文標題 Expression of MUC1 in tumour cells of mycosis fungoides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol	6. 最初と最後の頁 747-748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-2638	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 Sato Y, Kato H, Ebina-Shibuya R, Itoh-Nakadai A, Okuyama R, Igarashi K	4. 巻 241
2. 論文標題 Bach2 controls homeostasis of eosinophils by regulating T cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med	6. 最初と最後の頁 175-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.241.175	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 Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, Igarashi A, Morita A, Okuyama R, Kawada A	4. 巻 44
2. 論文標題 Prevalence and current therapies of psoriatic arthritis in Japan: a survey by the Japanese Society of Psoriasis Research in 2016	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13800	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 Minagawa A, Omodaka T, Koga H, Yokokawa Y, Uhara H, Okuyama R	4. 巻 173
2. 論文標題 Nail apparatus melanoma thickness is associated with side and age	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e65-e66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.15318	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 Tsuji A, Kiniwa Y, Kamijo F, Miyake T, Ohashi A, Senoo N, Urushihata K, Okuyama R	4. 巻 27
2. 論文標題 Polyarteritis Nodosa in a Patient with Haemophilia A	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol	6. 最初と最後の頁 203-204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2016.2961	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 Asai Y, Uhara H, Miyazaki A, Saiki M, Okuyama R	4. 巻 8
2. 論文標題 Late onset of acute urticarial after bee stings	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Case Reports in Dermatol	6. 最初と最後の頁 341-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000449033. eCollection 2016 Sep-Dec.	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 Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Fujimura T, Aiba S, Nakayama K, Okuyama R, Yamamoto M	4. 巻 18
2. 論文標題 AhR links atopic dermatitis and air pollution via Artemin induction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Immunol	6. 最初と最後の頁 64-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ni.3614	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 Sakaizawa K, Ashida A, Uhara H, Okuyama R	4. 巻 55
2. 論文標題 Detection of BRAFV600K mutant tumor-derived DNA in the pleural effusion from a patient with metastatic melanoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Chem Lab Med	6. 最初と最後の頁 e92-e95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/ccIm-2016-0634	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 Miyake T, Kiniwa Y, Kosho T, Nakano H, Okuyama R	4. 巻 44
2. 論文標題 Hypohidrotic ectodermal dysplasia; a report of two cases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 479-481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13479	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8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Minagawa A, Ashida A, Hamada A, Sakaizawa K, Koga H, Okuyama R
2. 発表標題 Color difference of thick cutaneous melanoma on the trunk and extremities associated with a BRAFV600E mutation
3. 学会等名 5th World Congress of Dermoscopy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Sano T, Minagawa A, Koga H, Okuyama R
2 . 発表標題 CASMATCH application to dermoscopic images for adjustment of color index
3 . 学会等名 7th Joint Meeting of SSSR & SCUR
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Edamitsu T, Okuyama R
2 . 発表標題 Transcription factors Runx1 and Runx3 regulate differentiation and proliferation of keratinocyte
3 . 学会等名 The 76th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Nakamura K, Yaguchi T, Murata M, Ota Y, Kiniwa Y, Okuyama R, Kawakami Y
2 . 発表標題 A BRAF inhibitor and a Toll-like receptor 7 agonist synergistically enhanced anti-tumor immune responses
3 . 学会等名 The 76th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Kiniwa Y, Ogawa E, Okuyama R
2 . 発表標題 Role of DELTA-LIKE 3 in proliferation and migration of melanoma
3 . 学会等名 The 76th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Sato Y, Matsui-Watanabe M, Sharda Dr, Igarashi K, Okuyama R
2. 発表標題 Bach2 supresses tumor immunity by repressing effector function-related gene in CD8+ T cells
3. 学会等名 The 76th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Okuyama R
2. 発表標題 Clinical development of oncolytic HSV-1 armed with IL-12
3. 学会等名 The 4th IMSUT-CGCT Symposium (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奥山隆平
2. 発表標題 シグナル伝達の異常からみた悪性黒色腫の発症と診療への応用
3. 学会等名 日本皮膚悪性腫瘍学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔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