

No.	25-1127	
Project Title	骨髓好中球産生を活性化する皮膚炎症シグナルの解明	
Principal Investigator	Hitoshi Takizawa (International Research Center for Medical Sciences, Kumamoto University・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Atsushi Iwama (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	Tomson Kosasih (熊本大学国際先端医学研究機構・大学院生 (D4))
	Project Member (s)	小出周平 (東京大学医科学研究所・特任助教)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（年次終了）

『骨髄好中球産生を活性化する皮膚炎症シグナルの解明』

皮膚には常在菌が存在し、健康肌の維持だけでなくアトピー性皮膚炎や乾癬を含め様々な皮膚疾患に深く関与することが知られている。常在菌の中には表皮ブドウ球菌のような善玉細菌と、黄色ブドウ球菌のような悪玉細菌に分けられる。そして、皮膚細菌叢は、宿主の免疫細胞の応答制御に寄与している。乾癬のように表皮組織の破綻はこれら常在菌の侵入を許し、免疫応答の活性化から炎症反応の増悪へとつながる。IL-17/-23/TNF中和抗体が乾癬治療に効果を示す。従って、乾癬病態に関与する細胞は主に、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、T細胞などの免疫細胞に加え、ケラチノサイトと言われている。しかしながら、細菌感染に対して第一線の防御線として機能する好中球に注目した研究はほとんどない。そこで、本研究では乾癬の病態における好中球の役割を明らかにすることを目的とした。

乾癬は、環境的要因によって引き起こされ、皮膚局所におけるT細胞サイトカインネットワークの破綻によって進行する炎症性皮膚疾患である。主要な炎症性サイトカインを標的とすることによって疾患を完全に寛解させることが依然として困難であるという事実は、病態形成に他の免疫細胞が関与していることを示している。本研究では、乾癬における好中球（短命ではあるが遊走性を持ち、様々な組織へ浸潤する第一線の自然免疫防御細胞）の役割について検討した。乾癬の誘導に伴い、皮膚に常在する血管内皮細胞が活性化されてG-CSFを産生し、これが骨髄における緊急時顆粒球造血（emergency granulopoiesis）を活性化することで、機能的に炎症性を示す好中球の皮膚への集積を引き起こすことを見出した。それぞれの中和抗体によって好中球を枯渇させるか、あるいは乾癬誘発性の顆粒球造血を阻害すると、皮膚における好中球の浸潤量が減少し、乾癬の病態が軽減された。このメカニズムはヒトの乾癬においても保存されている可能性があり、公共のRNA-seqデータベースの再解析によって確認された。我々の知見は、乾癬の炎症における皮膚と骨髄間の病理学的なクロストークを解明・詳述するものであり、臓器間コミュニケーションを標的とした新たな治療アプローチの可能性を提案するものである。

本研究で得られた成果は、これまで明らかにされてきた皮膚直下の免疫制御機構に加え、遠位である骨髄の活性化から感染防御に重要な好中球がG-CSFシグナルを介して乾癬制御に関わる機構を明らかにする点でユニークであり、局所の炎症がどのように骨髄造血を制御するのか、局所から全身性炎症へと増悪するのかを理解することで、慢性炎症ループを断ち切るような新たな治療法の確立につながることを期待される。

Kosasih T, Morishima T, Yoon, J, Lee S, Wakahashi K, Kim P, Sada A, **Takizawa H.**

Skin-derived G-CSF activates pathological granulopoiesis upon psoriasis.

doi: <https://doi.org/10.1101/2025.10.10.681054> **bioRxiv** October, 2025 (NA)