

平成 21 年 5 月 8 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790793
 研究課題名（和文）強皮症モデルマウスの皮膚硬化に対する CD40/CD40L 相互作用の解析
 研究課題名（英文）CD40/CD40L interactions in a mouse model of systemic sclerosis

研究代表者
 小村 一浩（KAZUHIRO KOMURA）
 金沢大学・附属病院・助教
 研究者番号：50401914

研究成果の概要：強皮症モデルマウスであるタイトスキンマウスに抗 CD40L 抗体を投与した。その結果、タイトスキンマウスの皮膚硬化が現弱し、免疫活性化状態も正常化した。従って、タイトスキンマウスの皮膚硬化と免疫活性化状態に CD40/CD40L 相互作用が関与する事が示唆された。既に、抗 CD40L 抗体は自己免疫性血小板減少症などに対する使用実績が有るため、今後、全身性強皮症においても新しい治療薬として有用である可能性が考えられた。さらに、全身性強皮症以外の線維化を来す疾患群に対する治療応用も期待された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	0	1,700,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	450,000	3,650,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：全身性強皮症、治療、線維化、自己免疫、モノクローナル抗体、動物モデル

1. 研究開始当初の背景

全身性強皮症は国の特定疾患に指定されており新規治療法の開発が急務であるという状況であった。強皮症の発症病態には、血管障害、免疫能亢進状態、線維化が関与するとされている。その3つの現象すべてに関与すると考えられている CD40/CD40L 相互作用の役割を動物モデルで検討すると着想するに至った。

2. 研究の目的

強皮症モデルマウスの病態形成における

CD40/CD40L 相互作用の関与を検討する事を目指した。

3. 研究の方法

強皮症モデルマウスに抗 CD40L 抗体を投与し、その免疫応答、線維化に対する反応を種々の測定法により行った。

4. 研究成果

抗体投与によりモデルマウスの免疫能亢進状態や線維化は改善され、CD40/CD40L が全身性強皮症の発症病態に関与する事が判明した。これにより論文を発表し、反響を得られた。

た。また、新規治療法開発の可能性が期待される。今後は臨床応用可能であることを明らかにしたい。

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 26 件)

1. Yoshizaki A, Komura K, et al. (11人中3番目) Clinical Significance of Serum Hyaluronan Levels in Systemic Sclerosis: Association with Disease Severity. J Rheumatol. 2008 Sep;35(9):1825-9. 査読あり
2. Komura K, et al. (13人中1番目) Increased Serum Soluble. OX40 in Patients with Systemic Sclerosis. J Rheumatol. 2008 ;35(12):2359-62. 査読あり
3. Komura K, et al. (7人中1番目) CD19 Regulates the Development of Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis. Arthritis & Rheumatism. 2008;58(11):3574-84. 査読あり
4. Tomimura S, Komura K, et al. (11人中4番目). Autoantibodies against matrix metalloproteinase-1 in patients with localized scleroderma. J Dermatol Sci. 2008. 52(1):47-54 査読あり
5. Shimizu K, Komura K, et al (10人中6番目). Involvement of gaseous low molecular monoxides in the cutaneous reverse passive Arthus reaction: cytoprotective action of carbon monoxide. Clin Exp Immunol. 2008. 153(2):245-257. 査読あり
6. Yoshizaki A, Komura K, et al (12人中3番目). CD19 regulates skin and lung fibrosis via Toll-like receptor

signaling in a model of bleomycin-induced scleroderma. Am J Pathol. 2008;172(6):1650-63. 査読あり

7. Murata M, Komura K, et al (8人中7番目).

Clinical association of serum interleukin-17 levels in systemic sclerosis: is systemic sclerosis a Th17 disease? J Dermatol Sci. 2008;50(3):240-2. 査読あり

8. Hara T, Komura K, et al (8人中4番目).

Anti-p53 Autoantibody in Systemic Sclerosis: Association with Limited Cutaneous Systemic Sclerosis. J Rheumatol. 2008;35(3):451-7. 査読あり

9. Muroi E, Komura K, et al (7人中4番目).

Elevation of Serum Lymphotactin Levels in Patients with Systemic Sclerosis. J Rheumatol. 2008 ;35(5):834-8. 査読あり

10. Iwata Y, Komura K, et al (10人中2番目).

Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. Arch Dermatol. 2008; 144(1):41-8. 査読あり

11. Hamaguchi Y, Komura K, et al (13人中5番目).

The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. Br J Dermatol. 2008;158(3):487-95. 査読あり

12. Komura K, (5人中1番目) Sato S. The

Elevation of IgG Levels Is a Serological Indicator for Pulmonary Fibrosis in Systemic Sclerosis with Anti-topoisomerase I Antibodies. Clin Exp Dermatol. 2008 33(3):329-32.

- 査読あり
13. **Komura K**, et al (8人中1番目) Increased Serum IL-23 Levels in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2008;35(1):120-5. 査読あり
 14. **Komura K**, et al (11人中1番目). Blockade of CD40-CD40 ligand interactions attenuates skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):867-72. 査読あり
 15. **小村一浩**ほか (4人中1番目). 接触皮膚炎では、塩酸エピナスチンはE-セレクトインの機能を抑制する. *薬理と治療* 36巻1号. 33-37. 2008. 査読あり
 16. 吉崎歩, **小村一浩**ほか (5人中3番目). マウス接触性皮膚炎において、ロラタジンはPSGL-1の機能を抑制する (原著論文). *臨床と研究* (0021-4965)85巻12号 1755-1759. 2008. 査読あり
 17. 鋤塚大, **小村一浩**ほか (8人中2番目). 小児発症の好酸球性筋膜炎の1例. *西日本皮膚科*70巻6号 614-617. 2008. 査読あり
 18. 鋤塚大, **小村一浩**ほか (10人中4番目). 若年性全身性強皮症の3例. *西日本皮膚科*70巻4号 Page371-376. 2008. 査読あり
 19. 岡崎志帆子, **小村一浩**ほか (5人中2番目). クリオフィブリノーゲンが増悪因子であった難治性下腿潰瘍の1例. *皮膚科の臨床*. 50巻4号. 459-462. 2008. 査読あり
 20. 横山洋子, **小村一浩**ほか (5人中3番目). 足底のDiscoid Lupus Erythematosus皮疹上に生じたSquamous Cell Carcinomaの1例. *西日本皮膚科*70巻1. 23-26. 2008. 査読あり
 21. Yukami T, **Komura K**, et al (16人中7番目). Endothelial selectins regulate skin wound healing in cooperation with L-selectin and ICAM-1. *J Leukoc Biol.* 2007;82(3):519-31. 査読あり
 22. Wayaku T, **Komura K**, et al (17人中9番目). Antigen specificity of antihistone antibodies in connective tissue disease patients with anti-U1RNP antibodies. *Rheumatol Int.* 2007;28(2):113-9. 査読あり
 23. Shimizu K, **Komura K**, et al (7人中5番目). Increased serum levels of nitrotyrosine, a marker for peroxynitrite production, in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(2):281-6. 査読あり
 24. Matsushita T, **Komura K**, et al (9人中5番目). BAFF Antagonist Attenuates the Development of Skin Fibrosis in Tight-Skin Mice. *J Invest Dermatol.* 2007;127(12):2772-80. 査読あり
 25. Iwata Y, **Komura K**, et al (10人中3番目). Autoantibody against peroxiredoxin I, an antioxidant enzyme, in patients with systemic sclerosis: possible association with oxidative stress. *Rheumatology.* 2007;46(5):790-5. 査読あり
 26. Kaji K, **Komura K** et al (14人中6番目), Takehara K. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology* 2007 Jan;46(1):25-8査読あり
- [学会発表] (計 1件)
1. **Komura K** et al. Blockade of CD40-CD40 Ligand Interactions Attenuates Skin Fibrosis and Autoimmunity in the Tight-skin Mouse. *Federation of Clinical Immunology Societies*. 2007. 6. 7. San Diego, CA, USA

〔図書〕（計 2 件）

1. 小村一浩. 全身性強皮症の治療. *Derma*
2008. 136: 41-45
2. 小村一浩 紫外線による免疫制御 *日本臨床免疫学会雑誌* 2008;31(3):125-31.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小村 一浩 (KOMURA KAZUHIRO)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：50401914