



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	全身性エリテマトーデスの皮膚病変と細胞老化の関連性
Author(s)	山本, 瀬菜
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第16826号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16826
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99671
Type	doctoral thesis
File Information	Sena_Yamamoto_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学）

氏名：山 本 瀬 菜

学位論文題名

全身性エリテマトーデスの皮膚病変と細胞老化の関連性

全身性エリテマトーデス（Systemic lupus erythematosus[SLE]）は全身の臓器に慢性炎症を引き起こす自己免疫疾患である。皮膚エリテマトーデス（Cutaneous lupus erythematosus[CLE]）は、単独の皮膚疾患として、また SLE 症状の一つとして現れる。CLE の臨床症状は SLE の診断基準にも組み込まれ、SLE の早期発見と評価において極めて重要な役割を果たしている。すなわち、CLE 病態メカニズムの理解は、SLE に対する次世代の治療戦略を確立するための鍵となる可能性がある。CLE では主要な病態タイプで共通して認められる Interface dermatitis（境界部皮膚炎）において、ケラチノサイト（Keratinocytes [KC]）に対し、Type I Interferon（I 型 IFN）シグナルによって細胞傷害性 T 細胞の攻撃性が高まることで、慢性炎症を誘導していると考えられている。しかし、未だ I 型 IFN を産生する原因細胞とその特徴は、明らかになっていない。

細胞老化は、不可逆的な細胞周期の停止状態を指し、senescence-associated secretory phenotype（SASP）となることで、サイトカインやケモカインなどの炎症性因子を分泌し、加齢関連疾患や慢性炎症を引き起こす。老化細胞は I 型 IFN シグナルを活性化することが知られており、CLE 病態への関与が推測されるものの、CLE に老化細胞が存在しているのか、またもし老化細胞が I 型 IFN の産生に関与するのであれば、どのように免疫細胞と相互作用し CLE 病態を誘導するのか明らかになっていない。

そこで、本研究では、CLE および SLE 患者の皮膚組織の遺伝子アレイデータおよび single-cell RNA-sequencing（scRNA-seq）データ、SLE モデルマウスを用いた解析によって、CLE 病態における細胞老化の役割の解明を行った。

はじめに、CLE 患者皮膚の遺伝子アレイデータを用いて、細胞老化関連遺伝子群の発現を検証したところ、健常対照皮膚と比較し、CLE 皮膚では細胞老化関連遺伝子群が亢進していることが明らかになった。次に、SLE 皮膚の scRNA-seq 解析を行い、細胞老化因子 *CDKN1A* の発現を高めた表皮基底細胞が存在し、I 型 IFN の発現を上昇させることがわかった。表皮基底細胞は KC の一つであり、表皮の最下層に存在する細胞である。さらに、老化表皮基底細胞は I 型 IFN をリガンドとして発現し、非老化表皮基底細胞が I 型 IFN 応答関連遺伝子を高めていることが明らかになったことから、老化表皮基底細胞が産生する I 型 IFN が、正

常表皮基底細胞の形質を変化させていることが推測された。そこで、さらに scRNA-seq 解析を行い、CD8+細胞傷害性 T 細胞へ抗原提示する役割を持つ HLA (Human leukocyte antigen) クラス I 分子 (HLA-I) の発現を検証した。結果、HLA-I の発現は非老化表皮基底細胞で上昇していた。一方、老化表皮基底細胞は HLA-I の発現を非老化表皮基底細胞よりも低下させていた。さらに、老化表皮基底細胞はオートクライン作用により、HLA-I の発現を抑制する EGFR シグナルを高めていたことから、老化表皮基底細胞が産生する I 型 IFN が、正常表皮基底細胞に対する CD8+T 細胞からの細胞傷害性を高める一方、老化表皮基底細胞は、EGFR シグナルを高めることで HLA-I の発現を抑制し、CD8+T 細胞からの攻撃から逃れている可能性が示唆された。

そこで、ヒト不死化 KC である HaCaT 細胞を用いた *in vitro* 実験を実施し、老化表皮細胞と正常表皮細胞、CD8+T 細胞との相互作用を検証した。Ultraviolet B 照射によって老化誘導した HaCaT 細胞では HLA-I の発現が低下し、老化 HaCaT 細胞の SASP 因子は、I 型 IFN シグナルを介して非老化 HaCaT 細胞の HLA-I 発現を上昇した。さらに、CD8+T 細胞、老化 HaCaT 細胞、非老化 HaCaT 細胞の共培養実験により、老化 HaCaT 細胞は CD8+T 細胞による非老化 HaCaT 細胞に対するアポトーシスを誘導した。最後に、SLE モデルマウスである MRL/lpr に対して老化細胞除去薬である fisetin を経口投与し、老化表皮基底細胞の CLE 病態形成への関与を検証した。結果、vehicle 群と比較して fisetin 投与群では、p21^{WAF1/CIP1} 陽性の老化細胞が減少し、皮膚病変の改善を認めた。

これらの結果から、CLE では老化表皮基底細胞が産生する I 型 IFN が、細胞傷害性 T 細胞の正常表皮基底細胞に対する攻撃性を高め、CLE 皮膚病態を形成している可能性が示唆された。さらに、老化表皮基底細胞は細胞傷害性 T 細胞の攻撃を回避する特性があることがわかった。今後は、老化表皮基底細胞を標的とした CLE 新規治療法の開発が期待される。