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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

様式　９

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学）　　氏名：山　本　　瀬　菜

審査委員	主査　教授	石津　明洋
	副査　教授	前島　洋
	副査　教授	千見寺　貴子

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

当審査は 2026 年 1 月 22 日実施の公開発表にて行われた。（出席者 13 名）

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 の病態は，Type I Interferon（I 型 IFN）シグナルの活性化とケラチノサイトに対する細胞傷害性免疫応答を特徴とするが，どの細胞が I 型 IFN を産生し，どのような特性を有して CLE 病態形成に関与するのかについては，未だ解明されていない。

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。

本論文は，このような現況にある CLE 病態について，CLE および SLE 患者の皮膚組織の遺伝子アレイ解析および Single-cell RNA sequencing（scRNA-seq）解析，*in vitro* 実験，ならびに SLE モデルマウスを用いた *in vivo* 解析を用いて，細胞老化の観点から病態メカニズムを検討し，病態理解に有益な知見を得ることを目的として実施されたものである。

はじめに，CLE 皮膚病態における老化細胞の存在を検証するため，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解析したところ，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 解析により，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において I 型 IFN 応答関連遺伝子および 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）の発現が高まっていることが明らかとなった。一方，老化表皮基底細胞はオートクライン作用により EGFR シグナルを高め，HLA-I 発現を抑制している可能性が示された。これらの結果は，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，老化表皮基底細胞自身は攻撃から逃れているという新たな CLE 病態メカニズムを提示するものである。

さらに，ヒト皮膚由来不死化ケラチノサイトである HaCaT 細胞を用いた *in vitro* 実験によって，

表皮細胞が細胞老化を生じた場合の特徴と，老化表皮細胞が産生する SASP 因子の非老化表皮細胞への影響を検証したところ，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 発現を上昇させることが明らかとなった。加えて，CD8+T 細胞との共培養実験により，老化 HaCaT 細胞が 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することが明らかとなり，scRNA-seq 解析での結果を裏付けるデータが得られた。

最後に，老化表皮基底細胞の SLE 皮膚病態への影響を検証するため，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フィセチンを投与した。結果，老化表皮基底細胞の減少と皮膚病変の改善が認められた。これは，老化表皮基底細胞が CLE 病態形成に関与する可能性を示した結果であり，将来的な治療標的としての意義を示唆するものである。

これを要するに，著者は，CLE 病態において老化表皮基底細胞が I 型 IFN を産生する細胞であり，細胞傷害性 T 細胞による正常表皮基底細胞への攻撃性を高める働きをすることを明らかにした。一方，老化表皮基底細胞は EGFR シグナルを介して細胞傷害性 T 細胞からの攻撃を回避する特性を有することを明らかにした。これらは CLE 病態形成における老化細胞の関与として新たな機構を提示したものであり，CLE 病態メカニズムの解明に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は，北海道大学博士（保健科学）の学位を授与される資格あるものと認める。