



# PRESS RELEASE

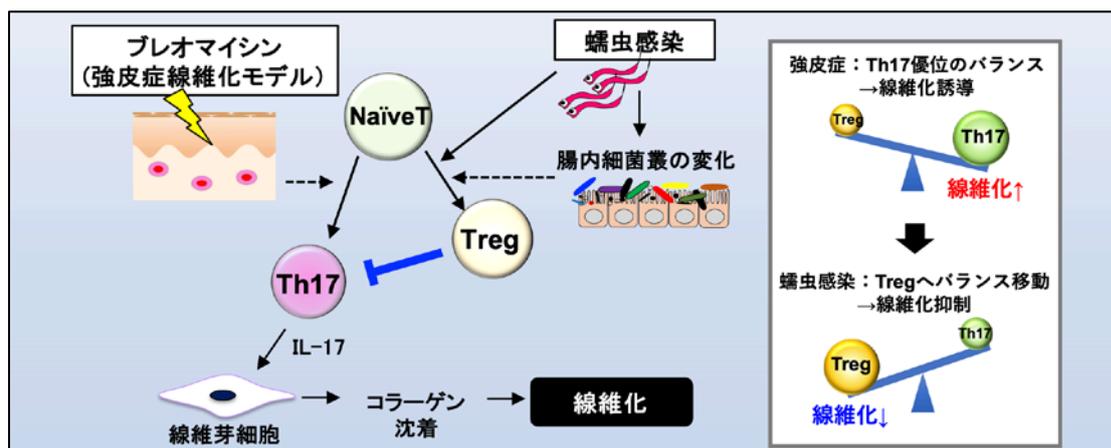
2025年1月22日

報道関係者 各位

## 免疫バランスの調整を通じた全身性強皮症の線維化抑制機序の解明： 新たな治療戦略の提案

群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科学（群馬県前橋市）の茂木精一郎（もてぎ せいいちろう）教授らの研究グループは、理化学研究所生命医科学研究センター 粘膜システム研究チーム（大野博司 チームリーダー）と国立感染症研究所 寄生動物部（下川周子 室長）との共同研究により、自己免疫疾患「**全身性強皮症\***」の**線維化\***を抑制する新たな治療法の可能性を明らかにしました。強皮症は免疫系が健康な細胞を攻撃し、皮膚や内臓に線維化を引き起こす病気で、現在、進行を完全に抑える治療法は確立されていません。これまでの研究では、強皮症に関連する免疫細胞、特に「**17型ヘルパーT細胞（Th17細胞\*）**」と「**制御性T（Treg）細胞\***」のバランスの崩れが病気の進行に関与していることが指摘されていましたが、詳細なメカニズムは解明されていませんでした。今回、私たちは、強皮症の線維化を模倣したマウス実験で、寄生虫（**蠕虫\***）を用いてTreg細胞を活性化させることで、Th17/Treg細胞のバランス異常が改善され、線維化の進行が抑制されることを明らかにしました。

今回の実験結果より、強皮症における免疫細胞のバランス異常の改善が皮膚線維化を改善させることや、新たな治療法への応用が期待されます。また、**腸内細菌叢\***の変化が強皮症患者の線維化進行に関連している可能性も明らかにし、腸内細菌をターゲットにした新しい治療法の可能性も期待されました。本研究は、強皮症治療の新たな希望を示すものであり、今後、腸内細菌や免疫細胞の異常を調整する治療法が開発され、患者さんの生活の質の向上に貢献することが期待されます。



## 1. 本件のポイント

- 全身性強皮症では、炎症に関わる Th17 細胞と炎症を抑える役割を果たしている制御性 T (Treg) 細胞のバランスが、Th17 細胞に傾いている (Th17 細胞 : 増加、Treg 細胞 : 減少) ことが示唆されている。
- 全身性強皮症のモデルマウスの線維化と炎症は、消化管寄生虫の一種である蠕虫 (ぜんちゅう) を感染させることで抑制されることを明らかにした。
- Treg 細胞を除去した場合に、皮膚線維化の抑制作用が見られなくなったことから、蠕虫による抗線維化および抗炎症作用には、Treg 細胞が必要であることがわかった。
- 蠕虫に感染した強皮症モデルマウスでは、Treg 細胞が増加する一方で、Th17 細胞は減少したことから、Treg 細胞の活性化により、強皮症における Th17/Treg 細胞のアンバランスが改善され、線維化が改善されたと考えられた。
- 強皮症モデルマウスと強皮症患者の腸内細菌叢の解析から、腸内細菌叢の変化が強皮症における Th17/Treg 細胞バランスに影響を与え、線維化に関与している可能性が明らかになった。
- 今回の報告は、Treg 細胞を活性化することで、強皮症における Th17/Treg バランスの乱れが改善され、線維化の進行が抑制される可能性を示したものであり、強皮症における新たな治療ターゲットの可能性が示唆される。

## 2. 本件の概要

全身性強皮症は、免疫系の異常を背景に、皮膚や内臓に線維化 (組織の硬化) を引き起こす全身性の自己免疫疾患です。この病気が進行すると、皮膚が硬くなり動かしにくくなるほか、内臓にも障害を来し、呼吸困難や消化不良などの症状が現れ、患者さんの生活の質を著しく低下させます。現在、強皮症に対する効果的な治療法は限られており、病気の進行を完全に止めることは難しいのが実情です。そのため、病気を早期に発見し、進行を抑えるための新たな治療法の開発が切望されています。しかし、強皮症の症状、特に皮膚硬化の発症機序については、その詳細なメカニズムは未だに解明されていません。

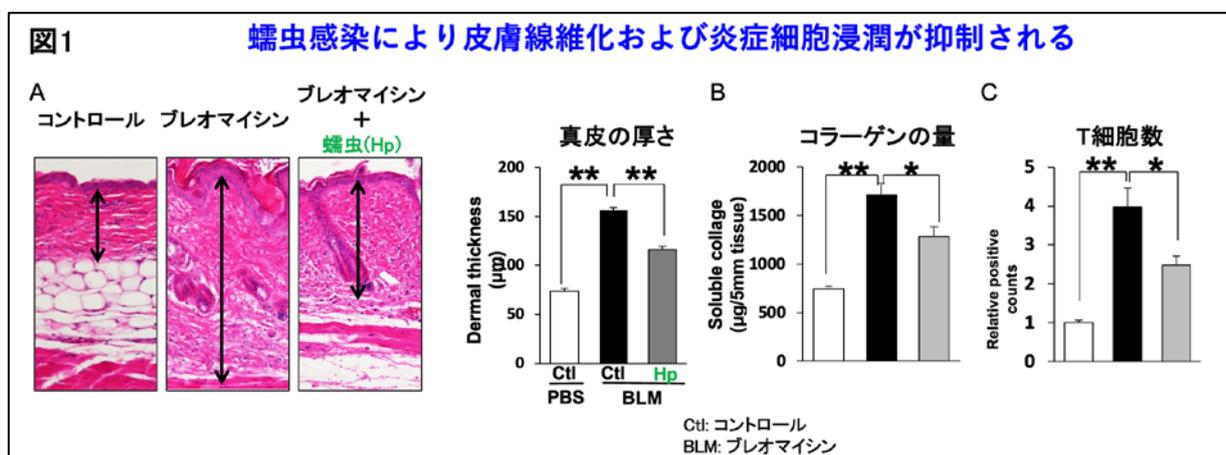
これまでの研究により、炎症性の免疫細胞の一種である Th17 細胞が過剰に増加し、強皮症の症状や線維化を悪化させることが報告されています。Th17 細胞は、炎症を引き起こす IL-17 という物質を分泌し、これが皮膚や内臓の線維化を促進する原因となります。一方で、制御性 T (Treg) 細胞は免疫系の調整役として知られ、免疫反応を過剰に引き起こさないように抑制する働きを持っています。Treg 細胞が正常に機能していると、免疫系は自己免疫反応を抑え、身体を守る役割を果たします。しかし、強皮症では Treg 細胞の機能が低下したり、Th17 細胞とのバランスが崩れたりすることが多く、その結果、免疫系が過剰に反応し、病気の発症や進行を促進する原因となると考えられています。

このように、強皮症においては、Th17 細胞と Treg 細胞のバランスの崩れが関与することが想定されています。しかし、このバランスの乱れがどのように病態に影響を与え、またそれを調整する方法がどのように作用するのかに

については、まだ十分に解明されていません。そこで、私たちは、強皮症における皮膚の線維化を引き起こすメカニズムの中で、Th17 細胞と Treg 細胞のバランスの異常がどのように関与しているのかを調査しました。さらに、これらの免疫細胞のバランスを調整することによって、強皮症の皮膚線維化を改善する新しい治療法の可能性を探ることを目指しました。

私たちは Treg 細胞を活性化することで、強皮症における Th17/Treg 細胞のアンバランスが改善され、線維化の進行が抑制されるのではないかと予想しました。この予想を検証するため、Treg 細胞を活性化させる手段として、寄生虫（蠕虫）に着目しました。蠕虫は、ヒトでアニサキス症や肺吸虫症などを引き起こす虫の総称で、免疫分野では広く研究されています。蠕虫が宿主の Treg 細胞を活性化させることにより、アレルギー疾患や自己免疫疾患の実験モデルで病態を改善することが知られています。

強皮症の皮膚線維化を評価するために、**プレオマイシン\***という薬剤を用いて誘発される強皮症に類似した皮膚線維化マウスモデルを使用しました。皮膚の線維化は、真皮の肥厚と、コラーゲン量の増加で判断しました。実験の結果、蠕虫に感染したマウスでは、プレオマイシンにより肥厚した真皮が薄くなり（図 1A の黒矢印）、増加していたコラーゲン量が減少（図 1B）したことから、線維化が抑えられることがわかりました。同時に、皮膚へ浸潤した炎症細胞である T 細胞の数も有意に抑えられることが確認されました（図 1C）。さらに詳細な解析により、蠕虫感染が Treg 細胞を増加させ、Th17 細胞を抑制することが明らかになりました。実験的に Treg 細胞を除去すると、蠕虫感染による線維化抑制効果が消失したため、Treg 細胞が Th17/Treg バランスの調整に重要な役割を果たしていることが確認されました。また、蠕虫は腸内に寄生するため、腸内細菌叢が免疫調整に与える影響を調べる目的で、腸内細菌の解析を行いました。その結果、Treg 細胞数と正の相関を示す細菌が、マウスの Th17 細胞数および皮膚線維化と負の相関を示すことが明らかになりました。さらに、強皮症患者の腸内細菌叢を調べたところ、線維化が進行した患者群では、特異的な腸内細菌叢の変化が示されました。これらの結果は、腸内細菌叢の変化が強皮症における Th17/Treg の不均衡およびその線維化の進行に関与している可能性を示唆しています。



本研究は、強皮症における Th17/Treg 細胞のバランスを調整することで、線維化の抑制が期待できることを明らかにしました。Treg 細胞を活性化する新たな治療法は、従来の免疫抑制療法とは異なり、免疫系の調和を促進する可能性があり、今後、より安全で効果的な治療法の開発に繋がることが期待されます。また、腸内細菌叢の変化が強皮症の進行に影響を与えることが示され、腸内細菌をターゲットにした新しい治療法への可能性も示唆されました。腸内細菌の調整によって免疫バランスを改善し、強皮症の進行を抑制できる可能性も示唆されます。今後、腸内細菌叢の詳細な解析とその治療への応用が重要な研究課題となります。

### 3. 研究情報

本研究の成果は 2025 年 1 月 9 日に『Scientific Reports』に掲載されました。

#### 論文タイトル:

Inhibition of skin fibrosis via regulation of Th17/Treg imbalance in systemic sclerosis

#### 著者:

Akiko Sekiguchi<sup>1</sup>, Chikako Shimokawa<sup>2</sup>, Tamotsu Kato<sup>3</sup>, Akihiko Uchiyama<sup>1</sup>, Yoko Yokoyama<sup>1</sup>, Sachiko Ogino<sup>1</sup>, Ryoko Torii<sup>1</sup>, Hajime Hisaeda<sup>2</sup>, Hiroshi Ohno<sup>3</sup>, Sei-ichiro Motegi<sup>1</sup> (論文責任者)

1. Department of dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine
2. Department of parasitology, National Institute of Infectious Diseases
3. Laboratory for Intestinal Ecosystem, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 若手研究（20K17308）および基盤 C（23K07758）による支援を受けて行われました。

#### 掲載サイト:

<https://www.nature.com/articles/s41598-025-85895-2>

### 4. 用語解説

#### \* 全身性強皮症

自己免疫疾患の一つで、免疫系が誤って自分の健康な細胞を攻撃し、皮膚や内臓に線維化（組織の硬化）を引き起こします。

#### \* 線維化

組織が硬くなること。細胞の間に過剰なコラーゲンが蓄積することにより、組織が弾力を失い、正常な機能が損なわれます。強皮症では、この線維化が皮膚や内臓に生じ、病状が進行します。

#### \* Th17 細胞

免疫細胞の一種で、主に炎症を引き起こす働きを持っています。Th17 細胞は「IL-17」という物質を分泌し、全身性強皮症においては、これが皮膚や内臓で線維化を促進する原因となります。

#### \* 制御性 T (Treg) 細胞

免疫系の調整役として知られ、免疫反応が過剰にならないように抑制する、ブレーキのような働きを持つ細胞です。正常に機能することで、自己免疫反応を防ぎ、身体を守る役割を果たします。Treg 細胞の機能が低下すると、自己免疫性疾患の進行を助長する原因となります。

#### \* 蠕虫

細長い体をして生物に寄生する小さな虫のこと。免疫系を調整する役割があり、免疫細胞を活性化させることが知られています。特に Treg 細胞を活性化することで、アレルギーや自己免疫疾患の進行を抑える働きがあります。

#### \* 腸内細菌叢

腸内に住むさまざまな細菌の集まり。これらの細菌は免疫系に大きな影響を与え、腸内細菌叢の変化が病気の進行に関連していることがあります。強皮症の患者さんでは、腸内細菌の変化が線維化の進行に関わっている可能性があります。

#### \* プレオマイシン

抗がん剤として使われる薬剤で、線維化を誘発する実験モデルとしても広く使用されます。皮膚や内臓に線維化を引き起こし、強皮症のような病態を模倣するために使われます。

## 5. お問い合わせ先

(研究について)

群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科学講座  
教授 茂木 精一郎 (もてぎ せいいちろう)

(取材対応窓口)

群馬大学昭和地区事務部総務課広報・保健学庶務係  
TEL : 027-220-7895、FAX : 027-220-7720  
E-MAIL : m-koho@ml.gunma-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当  
TEL : 050-3495-0247  
E-MAIL : ex-press@ml.riken.jp