血液中の微小な粒子が強皮症の血管障害と皮膚線維化を映し出す

～細胞外小胞の解析から病態解明とバイオマーカー開発への手がかり～

【本研究のポイント】

・抗セントロメア抗体陽性の強皮症患者８人と健常者５人の血液由来の細胞外小胞（EV）を比較し、血管障害や線維化に関連するタンパク質の特徴を明らかにしました。
・患者由来 EV では、血管内皮に関連する VWF や凝固第 VIII 因子、線維芽細胞・細胞外マトリックスに関連する COL1A2 や ECM1 などが特徴的に検出されました。
・患者由来 EV を正常ヒト皮膚線維芽細胞に添加すると、コラーゲンなど細胞外マトリックスに関連する遺伝子の発現が変化しました。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学の桃原真理子准教授らの研究グループは、全身性強皮症の患者さんの血液に含まれる「細胞外小胞（EV）」を解析し、血管の異常と皮膚の線維化の双方に関連する分子の特徴を明らかにしました。さらに患者由来 EV が、培養した正常ヒト皮膚線維芽細胞の遺伝子発現を変化させることを確認しました。

全身性強皮症は血管障害と皮膚・臓器の線維化を特徴とする難病です。本研究は血液中の EV が病態を反映するだけでなく、細胞間の情報伝達にも関与する可能性を示すものです。

本研究成果は、2026 年 11 月 6 日付皮膚科学分野の国際学術誌『Journal of Investigative Dermatology』に掲載されました。

1. 背景

全身性強皮症*1)では、炎症が乏しいにもかかわらず皮膚や内臓に線維化が進行しますがどのように線維化が維持されているのかわかっていません。また、抗セントロメア抗体*2 陽性例では、明らかな皮膚硬化に至る前から血管異常が長期間続くことがあります。細胞外小胞(EV)*3)は細胞から放出される微小な膜状の粒子で、タンパク質などを運び、細胞間の情報伝達に関わります。研究グループは、EV が強皮症の血管障害と線維化の双方の維持に関係するのではないかと考えました。

2. 研究成果

抗セントロメア抗体陽性の患者 8 人(限局皮膚硬化型 6 人、超早期強皮症 2 人)と健常者 5 人の血漿から EV を分離し、質量分析でタンパク質を比較しました。995 種類を同定し、うち 571 種類を解析しました。患者群と健常群はタンパク質の特徴で区別され、患者群では血管内皮に関連する VWF、凝固第 VIII 因子(F8)、SVEP1 が増加しました。また患者群でのみ検出された 18 種類には、コラーゲン関連の COL1A2 や ECM1 が含まれていました。ただし、これらのタンパク質が EV の由来細胞を直接示すわけではありません。さらに患者 3 人と健常者 3 人の EV をそれぞれ正常ヒト皮膚線維芽細胞*4)に 72 時間添加し、RNA 解析を行いました。患者由来 EV を添加した細胞では、健常者由来 EV の場合に比べて 282 遺伝子の発現が上昇し、109 遺伝子が低下しました。コラーゲンや細胞外マトリックスに関係する遺伝子群の変化が認められ、EV が線維芽細胞の反応に影響する可能性が示されました。

3. 今後の展開

今後は、併存疾患の影響を考慮するために多数の患者さんを対象にした経時的な検証を行っていくことでよりバイオマーカーとしての有用性を確実なものにしていきます。

4. 支援・謝辞

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究(課題番号 23K15265)の支援を受けて実施されました。

【用語説明】

＊1)全身性強皮症:血管障害、免疫異常、皮膚や内臓の線維化を特徴とする自己免疫疾患。
＊2)抗セントロメア抗体:強皮症の一部の患者で検出される自己抗体。
＊3)細胞外小胞(EV):細胞から放出され、タンパク質などを含む微小な膜状粒子。
＊4)線維芽細胞:コラーゲンなどを産生し、組織の維持や線維化に関わる細胞。

【論文情報】

雑誌名:Journal of Investigative Dermatology
論文タイトル:Extracellular vesicles reflect fibroblast and endothelial

activation in anti-centromere antibody-positive systemic sclerosis spectrum disease

著者・所属：Mariko Ogawa-Momohara[1], Yoshinao Muro[1], Kentaro Taki[2], Norika Akashi[1], Satoshi Kamiya[1], Akira Miyazaki[1], Yuta Yamashita[1], Aoi Ebata[1], Haruka Koizumi[1], Yoshihisa Nakano[3], Takashi Yokoyama[1], Takuya Takeichi[1], Masashi Akiyama[1]

[1] Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

[2] Division for Medical Research Engineering, Nagoya University Graduate School of Medicine

[3] Public Health and Health Systems, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

DOI：10.1016/j.jid.2026.10.020

English ver.
https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_261109en.pdf