国立研究開発法人
日本医療研究開発機構
AMED

九州大学

九州大学広報室
〒819-0395 福岡市西区元岡 744
TEL:092-802-2130 FAX:092-802-2139
MAIL:koho@jimu.kyushu-u.ac.jp
URL:http://www.kyushu-u.ac.jp

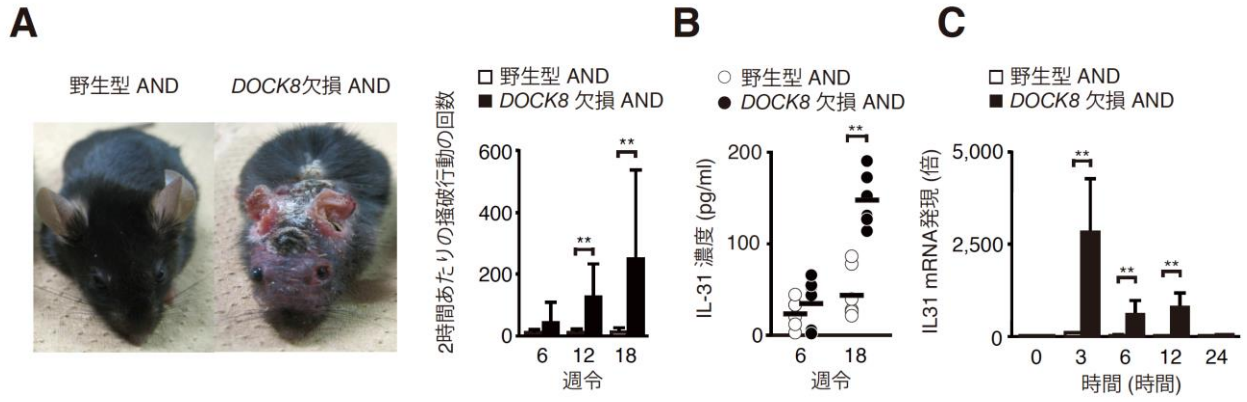
PRESS RELEASE（2017/01/10）

アトピー性皮膚炎発症に関わる痒み物質の産生に重要なタンパク質を発見
ー新しい痒み治療薬の開発に期待ー

九州大学生体防御医学研究所の福井宣規主幹教授、大学院医学研究院の古江増隆教授、大学院4年生の山村和彦らの研究グループは、アトピー性皮膚炎における痒み惹起物質である IL-31 の産生に、EPAS1 というタンパク質が重要な役割を演じることを世界に先駆けて発見し、その作用機序を解明しました。

アトピー性皮膚炎は国民の 7～15%が罹患している国民病であり、「痒み」に伴い生活の質が著しく損なわれることから、その対策は急務となっています。IL-31 は、アトピー性皮膚炎発症に重要な痒み物質で、主にヘルパーT 細胞（※1）から産生されますが、その産生制御機構は不明でした。研究グループは、DOCK8 という分子を欠損した患者さんが重篤なアトピー性皮膚炎を発症することに着目し、このタンパク質の機能を解析しました。その結果、DOCK8 が発現できないように遺伝子操作したマウスでは、IL-31 の産生が著しく亢進し、重篤な皮膚炎を自然発症することを見いだしました。さらにそのメカニズムを詳細に解析したところ、DOCK8 の下流で EPAS1 が作動し、IL-31 産生を誘導していることを突き止めました。IL-31 産生における EPAS1 の重要性は、アトピー性皮膚炎患者さんにおいても確認できました。このため EPAS1 は、アトピー性皮膚炎の痒みを根元から断つための新たな創薬標的になることが期待されます。

本研究成果は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ（LEAP）および創薬基盤推進研究事業、厚生労働科学研究委託費の成果で、2017 年 1 月 9 日（月）午前 10 時（英国時間）に英国科学雑誌「Nature Communications」に掲載されました。



（図 1）DOCK8 欠損 AND Tg マウスは血清 IL-31 の上昇を伴うアトピー様皮膚炎を自然発症する
A: DOCK8 欠損 AND Tg マウス（写真右）は、掻破行動を伴う重篤な皮膚炎を自然発症する。
B: DOCK8 欠損 AND Tg マウスでは、血清 IL-31 が異常高値を示す。
C: DOCK8 欠損 AND Tg マウスのヘルパーT 細胞を抗原で刺激すると、大量の IL-31 が産生される。

研究者からひとこと：
アトピー性皮膚炎の病態を解明したいという私達の思いが、ようやく実を結びました。新しい治療薬の開発につながることを期待し、今後さらに研究を進めて参ります。

【お問い合わせ】 生体防御医学研究所　主幹教授　福井　宣規（ふくい　よしのり）
電話：092-642-6827　　FAX：092-642-6829
Mail：fukui@bioreg.kyushu-u.ac.jp

別　紙

■背　景

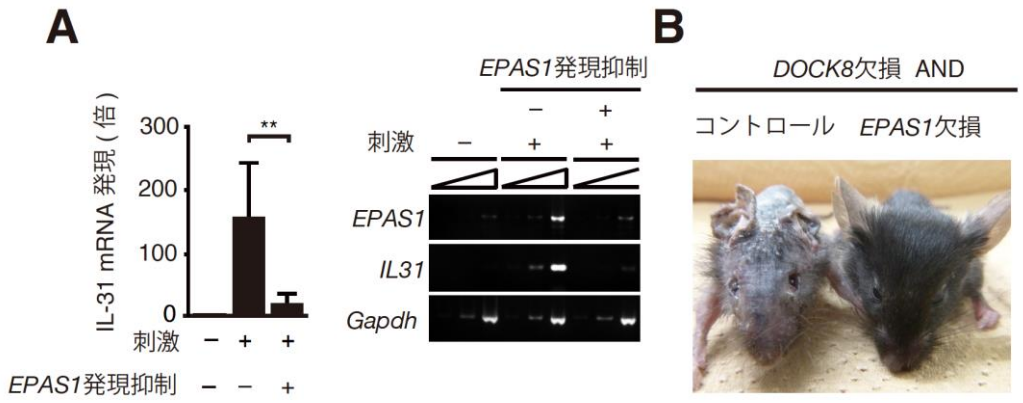
痒みは「掻破したいという衝動を起こさせる不快な感覚」として定義され、生活の質を著しく損なうことから、その対策は重要です。特に、アトピー性皮膚炎は国民の 7～15%が罹患している国民病であり、その痒みをコントロールするための創薬ニーズは極めて高いと言えます。これまで、痒み研究はヒスタミン（※2）を中心に進んできましたが、アトピー性皮膚炎の痒みの多くは抗ヒスタミン剤（H1 ヒスタミン受容体遮断薬）では抑制されないことから、別の痒み物質の存在が示唆されてきました。このような中、アトピー性皮膚炎と関連した新しい痒み物質として注目されているのが IL-31 です。IL-31 は主にヘルパーT 細胞（※1）から産生され、その受容体は感覚を司る脊髄後根神経節（※3）に高発現することが報告されていますが、その産生制御機構はこれまで不明でした。

■内　容

研究グループは、DOCK8 という分子を欠損した患者さんが重篤なアトピー性皮膚炎を発症することに着目し、このタンパク質の機能解析に着手しました。このため、まず、DOCK8 が発現できないように遺伝子操作したマウス（DOCK8 欠損マウス）を、TCR トランスジェニック(以下 Tg)マウス（※4）の一種である AND というマウスと交配したところ、掻破行動を伴う重篤なアトピー様皮膚炎を自然発症し(図 1A)、血中の IL-31 が異常高値を示すことを見いだしました（図 1B)。このマウスのヘルパーT 細胞を抗原で刺激したところ、DOCK8 を発現するマウス（野生型マウス）と比較して、IL-31 の産生が顕著に亢進していました（図 1C)。このことから、DOCK8 が IL-31 産生を抑制する機能をもつことが明らかになりました。

次に、IL-31 の産生制御機構を明らかにするため、野生型マウスと DOCK8 欠損マウスのヘルパーT 細胞における遺伝子発現を詳細に調べたところ、EPAS1 という遺伝子産物の発現が両者の間で異なっていることを見いだしました。DOCK8 欠損マウスのヘルパーT 細胞において EPAS1 の発現を抑制すると、IL-31 の産生が著減しました（図 2A)。さらに、ヘルパーT 細胞において EPAS1 が発現できないように遺伝子操作したマウスを作製し、DOCK8 欠損 AND Tg マウスと交配したところ、アトピー様皮膚炎の発症が完全に阻止されました（図 2B)。これまでに、EPAS1 は ARNT という分子と協調して低酸素応答を制御することが知られていましたが、EPAS1 による IL-31 の産生誘導に ARNT は必要ではなく、別の SP1 という分子が関与していることがわかりました。一方、EPAS1 は細胞質から核に移行して機能しますが、DOCK8 は MST1 という分子を介して、EPAS1 の核への移行を抑制していることを突き止めました。以上より、DOCK8 の下流で EPAS1 が作動し、EPAS1 が IL-31 産生に重要な役割を演じることが明らかになりました。

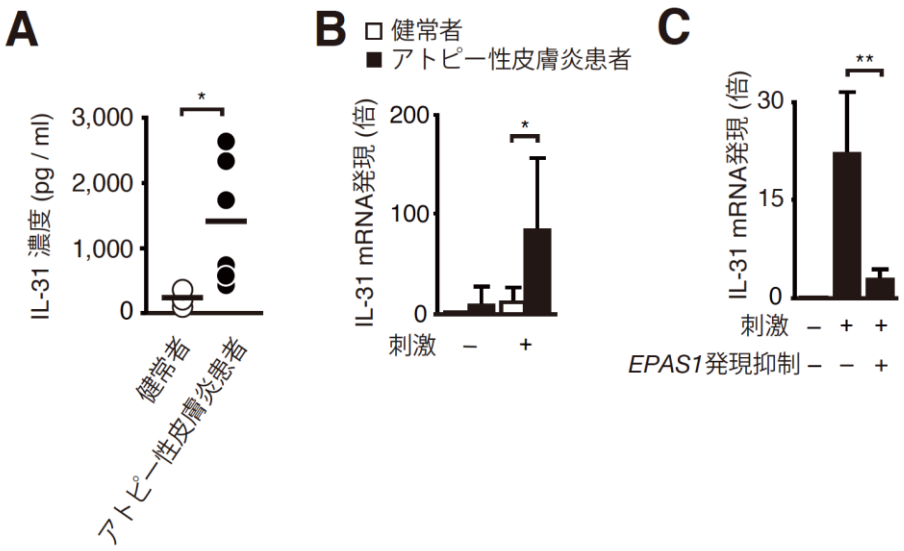
そこで最後に、ヒトヘルパーT 細胞における EPAS1 の重要性につき検討を行いました。アトピー性皮膚炎患者さんの血清では、健常者に比べて IL-31 の濃度が高値であり（図 3A)、患者さんのヘルパーT 細胞を刺激すると、大量の IL-31 が産生されます（図 3B)。しかしながら、この IL-31 の産生は、EPAS1 の発現を抑制することで、著減しました（図 3C)。このことは、アトピー性皮膚炎患者さんの IL-31 産生も EPAS1 に依存していることを示しています。



（図 2）EPAS1 は IL-31 産生の鍵分子である

A: DOCK8 欠損 AND Tg マウスのヘルパーT 細胞において EPAS1 の発現を抑制すると、IL-31 の産生が著減する。

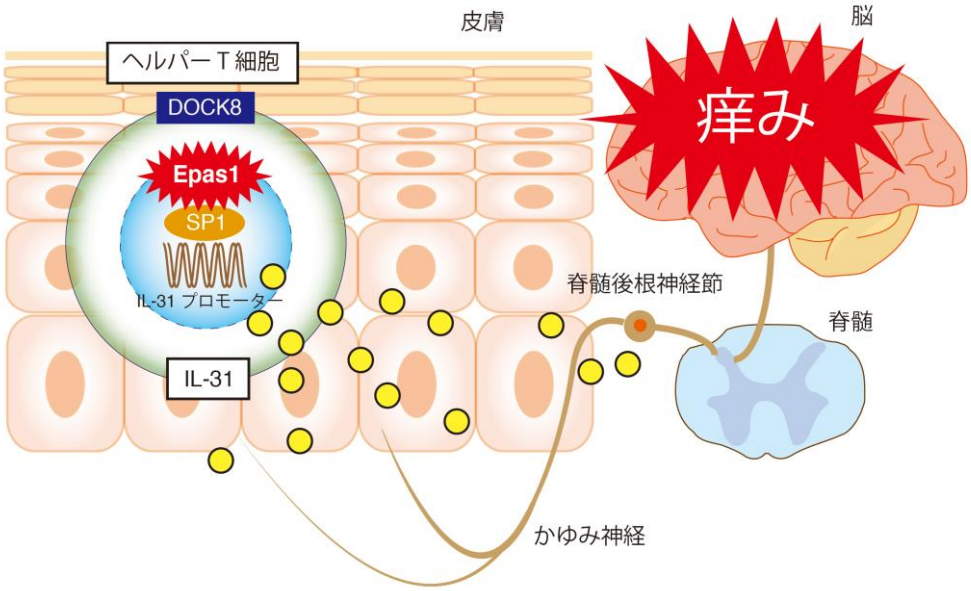
B: ヘルパーT 細胞において EPAS 1 が発現できないように遺伝子操作した DOCK8 欠損 AND Tg マウス（写真右）では、アトピー様皮膚炎の発症が阻止される。



（図 3）EPAS1 は、アトピー性皮膚炎患者さんの IL-31 産生にも重要である
A: アトピー性皮膚炎患者さんの血清では、IL-31 が高値を示す。
B: アトピー性皮膚炎患者さんのヘルパーT 細胞は、刺激に伴い大量の IL-31 を産生する。
C: アトピー性皮膚炎患者さんのヘルパーT 細胞における IL-31 の産生は、EPAS1 に依存している。

■今後の展開

アトピー性皮膚炎の治療は、現在ステロイド剤の外用、免疫抑制剤の外用・内服が主体であり、痒みを直接コントロールできるお薬はありません。本研究により、アトピー性皮膚炎発症と深く関わる痒み惹起物質である IL-31 の産生に、EPAS1 が重要な役割を演じることが明らかになりました（図 4）。このため、EPAS1-IL-31 経路は、アトピー性皮膚炎の痒みを根元から断つための新たな創薬標的になることが期待されます。



（図 4）IL-31 の産生と痒み発症メカニズムの模式図
IL-31 はアトピー性皮膚炎における痒み惹起物質であり、その受容体は感覚を司る脊髄後根神経節に発現している。アトピー性皮膚炎患者さんでは、皮膚に多くのヘルパーT 細胞が浸潤しており、これらは刺激に応じて大量の IL-31（黄色丸）を産生する。この IL-31 産生は EPAS1 に依存しており、EPAS1 は SP1 という分子と協調して、IL-31 の遺伝子発現を誘導する。EPAS1 は細胞質から核に移行して機能するが、DOCK8 は MST1 という分子を介して、EPAS1 の核への移行を抑制している。このため、DOCK8 を欠損した細胞では、EPAS1 の核移行が亢進し、IL-31 の産生誘導が起こる。

■本研究について

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ（LEAP）における研究課題「DOCK ファミリー分子の生体機能と動作原理の解明に基づく革新的医薬品の創出」および創薬基盤推進研究事業における研究課題「新しいコンセプトに基づく掻痒抑制物質探索のための新規アトピー性皮膚炎モデルの開発とその応用」の研究成果です。

■用語解説

（※1）ヘルパーT 細胞：リンパ球の一種であり、CD4 T 細胞とも呼ばれる。サイトカインという液性因子を分泌し、B 細胞を刺激または補助して抗体の産生を促す機能を有する。

（※2）ヒスタミン：マスト細胞等から放出される化学物質で、アレルギー反応において中心的役割を演じることが知られている。

（※3）脊髄後根神経節：感覚情報を伝える知覚神経路に位置する神経細胞の集団。

（※4）TCR トランスジェニックマウス： T 細胞表面に存在する抗原受容体（TCR)を遺伝子操作で強制発現したマウス。このマウスは特定の抗原を認識する T 細胞の機能解析に適している。

■論文名

“The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL31 induction”

（転写因子 Epas1 は IL31 産生を介して DOCK8 欠損とアトピー性皮膚炎を関連づける）

雑誌名：Nature Communications

doi: 10.1038/NCOMMS13946

【事業に関するお問い合わせ】

（革新的先端研究開発支援事業）
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
戦略推進部　研究企画課
電話：03-6870-2224
Mail：kenkyuk-ask@amed.go.jp

（創薬基盤推進研究事業）
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
戦略推進部　医薬品研究課
電話：03-6870-2219
Mail：souyakukiban@amed.go.jp