

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10236

研究課題名（和文）環境因子によるアトピー性皮膚炎発症機構の解明と新規治療の探索

研究課題名（英文）Clarification of mechanism how environmental factors induce atopic dermatitis and exploring new treatments

研究代表者

小川 英作（Ogawa, Eisaku）

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・講師

研究者番号：20451586

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：アトピー性皮膚炎と大気汚染との関連について、Arylhydrocarbon receptor(AhR)に着目して研究した。これまで、表皮細胞でAhRが活性化すると、アーテミンを介して神経線維が活性化することを証明した。今回、表皮細胞でAhRが活性化すると、IL33とTSLPの産生が増えること、皮膚での2型自然リンパ球（ILC2）が増加して炎症に至ることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アトピー性皮膚炎は非常に多くの患者があり、経済的損失、患者QOL低下も著しい。近年、そのメカニズムの解明が非常に進んでおり、新たな治療法も生み出されている。私の研究成果は大気汚染との関係を主におき、新しいメカニズムを提起し、アトピー性皮膚炎の新たな治療法の開発に寄与できるのではないかと考える。

研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between atopic dermatitis and air pollution, focusing on arylhydrocarbon receptor (AhR). So far, we have demonstrated that activation of AhR in keratinocytes activates nerve fibers via artemin. Here we show that AhR activation in keratinocytes increases IL33 and TSLP production and increases ILC2 in the skin, leading to inflammation.

研究分野：皮膚科学

キーワード：アトピー性皮膚炎 AhR

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎は罹患率が高く、患者 QOL 低下が著しい。アトピー性皮膚炎の病態の多くは、バリア機能異常と免疫機能異常で説明される。そして、治療は、主に免疫に対する効果を狙っており、新規薬剤が次々開発上市されつつある。

私たちは、環境因子によるシグナル伝達が直接アトピー性皮膚炎発症に関連することを見出した。さらに、環境因子により、表皮細胞において、特定の炎症性サイトカインが誘導されることを見出した。

### 2. 研究の目的

アトピー性皮膚炎については、近年フィラグリンの遺伝子異常やそれに伴う保湿力低下に焦点が当てられている。また、IL-5、IL-13 などの他に、新規に TSLP や IL-33 も発症に関与しているという報告がなされている。

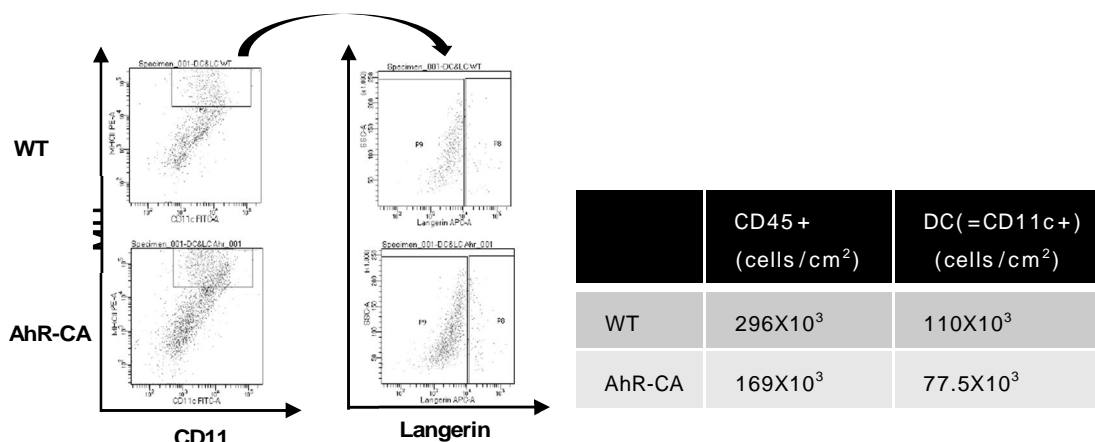
私たちはアトピー性皮膚炎を、環境化学物質レセプターである Arylhydrocarbon receptor(AhR)に焦点を当てて解析を進めてきた。その結果、AhR が活性化することにより神経成長因子アーテミンが誘導され、痒みが引き起こされることを見出した。しかし、これだけにとどまらず、AhR により表皮細胞から炎症性サイトカインが誘導され、炎症の発症に寄与していることもわかった。この機序を解析することで、どのようなサイトカイン、炎症細胞が必要不可欠であるかを解析する。そして、新規治療ターゲットを探索する。

### 3. 研究の方法

環境因子によるアトピー性皮膚炎発症機構を主に炎症性サイトカインに焦点を当てて解析する。まず、AhR 活性化による皮膚炎を炎症性サイトカインの面から検討する。特に TSLP、IL-33 等に注目する。アトピー性皮膚炎発症では、TSLP が樹状細胞の活性化を通じて Th2 優位へ導いている。また、IL-33 は、アトピー性皮膚炎患者でも発現が上昇している。AhR-CA マウスを通じて、Th2 細胞や 2 型自然リンパ球 (ILC2) が活性化されているか、Th2 サイトカイン誘導されているかを検討する。TSLP や IL-33 の発現変化と、その制御メカニズムを明らかにしていくことで、環境因子による皮膚炎の発症機序を明らかにし、その上でアトピー性皮膚炎の新規薬剤候補を探索する。

### 4. 研究成果

AhR によって、表皮細胞での TSLP や IL-33 の誘導および AhR 活性化による樹状細胞や ILC2 の変化を確認した。AhR 活性化による樹状細胞の解析について、表皮特異的 AhR 活性化マウス (AhR-CA マウス) の皮膚より、炎症細胞を分取し、フローサイトメトリー法 (FCM) を用いた解析も行った。予備実験として、自然型 (WT) マウスを用いて、FCM の条件検討を綿密に行い、皮膚サンプルから血球系の細胞の抽出をできた。そして、AhR-CA マウスと同腹の WT マウスを比較して行なった。WT マウスに比べ、AhR-CA マウスでは、白血球系の細胞が優位に増殖していた。そして、樹状細胞も増殖傾向にあった。さらに、あるタイプの樹状細胞は増殖、他のタイプは著変ないといった変化が認められた。近年、ランゲルハンス細胞を代表とする皮膚の樹状細胞には様々な機能別に分けられている。



しかし、AhR-CA マウスの炎症誘発には、どの樹状細胞が重要かは特定できなかった。そして、FCM で使用したマウスより、皮膚組織サンプルも回収した。FCM と同じ傾向にあるかどうかについて、免疫染色を用いて、炎症細胞、樹状細胞について、増減しているかどうかを検証した。概ね同じような傾向があった(図)。ILC2 についても FCM で検討した。ILC2 は、AhR-CA マウスで、増加傾向にあることがわかった。Th2 優位の炎症に至る機序にはいくつか経路があり、樹状細胞と ILC2 との関連についてさらに検討必要である。分子機序についても不明であり、今後シグナル伝達についても検討必要である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kobayashi Aya, Ogawa Eisaku, Matsuzaki Satoshi, Minagawa Akane, Okuyama Ryuhei	4. 巻 45
2. 論文標題 Pediatric case of generalized pustular psoriasis developing acute pancreatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e278 ~ e279
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14315	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 小川英作、佐藤勇樹、奥山隆平	4. 巻 76
2. 論文標題 乾癬の治療 生物学的製剤 TNF- 阻害薬とIL-12/23阻害薬	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 128-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 小川英作、奥山隆平	4. 巻 11
2. 論文標題 地域医療機関との連携を踏まえた乾癬の診療と生物学的製剤の活用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology	6. 最初と最後の頁 289-295
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ogawa Eisaku, Sato Yuki, Minagawa Akane, Okuyama Ryuhei	4. 巻 45
2. 論文標題 Pathogenesis of psoriasis and development of treatment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 264 ~ 272
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14139	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Mikiko, Ogawa Eisaku, Okuyama Ryuhei, Kanno Hiroyuki	4. 巻 472
2. 論文標題 In vasculitis of small muscular arteries, activation of vessel-infiltrating CD8 T cells seems to be antigen-independent	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 271 ~ 279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-017-2264-2	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Eisaku, Okuyama Ryuhei, Seki Tomoko, Kobayashi Aya, Oiso Naoki, Muto Masahiko, Nakagawa Hidemi, Kawada Akira	4. 巻 45
2. 論文標題 Epidemiological survey of patients with psoriasis in Matsumoto city, Nagano Prefecture, Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 314 ~ 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14101	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 2件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小川英作、小林彩、関智子、代田志保、奥山隆平
2. 発表標題 当科でバイオスイッチを行なった乾癬性関節炎患者について
3. 学会等名 第33回日本乾癬学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川英作、関智子、小林彩、奥山隆平
2. 発表標題 アダリムマブにて治療した慢性膿皮症を伴う乾癬性関節炎の1例
3. 学会等名 第33回日本乾癬学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川英作
2. 発表標題 大気汚染物質による皮膚炎発表メカニズム
3. 学会等名 第117回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川英作
2. 発表標題 大気汚染物質による皮膚炎発表メカニズム
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木庭 幸子  (Kiniwa Yukiko)  (20436893)	信州大学・学術研究院医学系・准教授   (13601)	
研究分担者	奥山 隆平  (Okuyama Ryuhei)  (80292332)	信州大学・学術研究院医学系・教授   (13601)	