

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題  
事後評価報告書

研究開発課題名	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
代表機関名	九州大学 生体防御医学研究所
研究開発代表者名	福井 宣規
全研究開発期間	平成26年5月16日 ～ 平成29年3月31日

1. 研究開発成果

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る。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細胞から産生されるが、その産生制御機構は不明であった。本研究において私達は、DOCK8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（mutDOCK8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た。このマウスにおいて、IL-31受容体に対する抗体を投与したり、その発現を遺伝的に欠損させると、掻破行動が有意に抑制された。このことから、IL-31がmutDOCK8マウスにおける疾患発症に重要な役割を演じていることが明らかとなった。

mutDOCK8マウスのヘルパーT細胞を詳細に解析することで、IL-31産生に重要な分子としてEPAS1を同定した。実際、ヘルパーT細胞においてEPAS1を発現できないように遺伝子操作したマウスを作製し、mutDOCK8マウスと交配したところ、皮膚炎の発症が完全に阻止された。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るが、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た。一方、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とを突き止めた。このことから、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った。

そこで、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った。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、患者さんのヘルパーT細胞を刺激すると、大量のIL-31が産生された。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、著減した。以上より、EPAS1およびそれに至る経路は、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る。一方、IL-31の痒みの伝達機構に関しても、gastrin-releasing peptide (GRP)が脊髄後角において痒みの伝達に関与することを見出す等、成果をあげた。

## 2. 総合評価

- ・特に優れている

### 【評価コメント】

- ・ DOCK8 の基礎研究を発展させて DOCK8 欠損マウスを作製し、ヒトのアトピー性皮膚炎の研究に将来役に立ちそうな掻痒のモデル動物を創出した。また、掻痒発生に関わる細胞内シグナル経路解明についても成果を上げた。このモデルと患者の重症度の関連付けができる  
と尚良い。
- ・ 基礎的研究としても独創性があり、更に IL-31 産生そのもののブロックや IL-31 の作用の抑制に向けた創薬への発展も期待できる。

以上