

PRESS RELEASE (2022/07/14)

アトピー性皮膚炎の発症や重症化に関わる機能的な遺伝子多型を発見

～ 痒み誘発物質 IL-31 をターゲットにした治療応用に期待 ～

ポイント

- ① アトピー性皮膚炎の症状の1つである“かゆみ”の克服は重要な課題であるものの、その発症や重症度の個人差を生み出す遺伝要因については未解明な点が多く残されています。
- ② 痒み誘発物質である IL-31 を制御する DOCK8 に着目したところ、そのエキソン領域（翻訳配列）内にアトピー性皮膚炎の発症や重症化に関わる機能的な遺伝子多型を発見しました。
- ③ IL-31 をターゲットにした治療反応性の予測や患者層別化への応用が期待されます。

概要

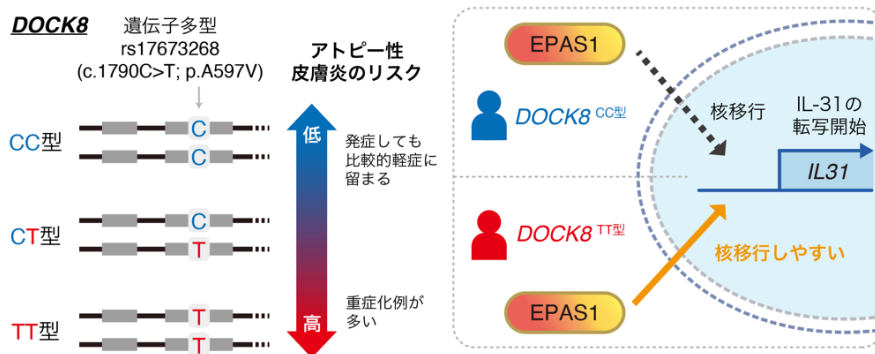
アトピー性皮膚炎は我が国の約 50 万人が罹患している国民病です。重症度の高い患者さんでは、激しい痒みに伴って生活の質が著しく損なわれるため、痒みのメカニズム解明は急務となっています。IL-31（インターロイキン 31, ※1）はアトピー性皮膚炎の発症に重要な痒み誘発物質であり、その産生レベルはアトピー性皮膚炎の重症度と相関することが知られていますが、その個人差を生み出す原因についてはよく分かっていませんでした。

今回、九州大学生体防御医学研究所の福井宣規 主幹教授、國村和史 助教の研究グループは、同大学大学院医学研究院 皮膚科学分野の中原剛士 教授および山村和彦 助教の研究グループとの共同研究により、*DOCK8* という遺伝子に注目することでアトピー性皮膚炎の発症および重症化に関わる機能的な遺伝子多型が存在することを発見しました。

研究グループはこれまで、DOCK8 分子を欠損したヒトやマウスにおいて IL-31 の産生が著しく亢進すること、IL-31 の発現調節には転写因子（※2）である EPAS1 の核移行が重要であることを明らかにしてきました。しかし、アトピー性皮膚炎の発症や重症化の素因と DOCK8 の遺伝子多型との関連性には謎が残されていました。そこで私たちは、日本人のアトピー性皮膚炎患者と健常人を対象に、DOCK8 の全エキソン（48 個）におけるゲノム配列を解読することで、アトピー性皮膚炎の発症に関わる一塩基多型（※3）、rs17673268 を同定しました。同部位の塩基はほとんどの人がシトシン（C）ですが、アトピー性皮膚炎患者ではチミン（T）に置き換わる頻度が有意に高くなっていました。また、アトピー性皮膚炎患者群の中でこの多型を比較したところ、CC よりも TT 遺伝子型で皮膚炎が重症化していました。さらに、この一塩基の置換はアミノ酸置換（ミスセンス変異）をもたらしますが、各々の点変異体を発現させた細胞株を用いた実験により、TT 遺伝子型では EPAS1 の核移行が亢進することが明らかになりました。

以上のことから、今回発見した DOCK8 遺伝子多型がアトピー性皮膚炎の素因や重症化リスクに関連する機能的な遺伝子多型であることが分かりました。さらなる検証により、IL-31 をターゲットにした治療反応性の予測や患者層別化への応用も期待されます。

本研究成果は、2022 年 7 月 16 日（土）午後 2 時（日本時間）に欧州の雑誌「Allergy」のオンラインサイトに掲載されます。



研究成果の概要図

アトピー性皮膚炎、特に重症の皮膚炎患者では、*DOCK8*のrs17673268部位がTT遺伝子型である頻度が高い。この遺伝子多型は、痒みを引き起こすIL-31の発現を制御する転写因子EPAS1の核移行性に関与している。

【研究の背景と経緯】

アトピー性皮膚炎は痒み（かゆみ）を伴う慢性炎症性の皮膚疾患であり、国民の7～15%が罹患している国民病です。痒みは学業・仕事の生産性低下や睡眠障害を引き起こし、生活の質を著しく損なうことが問題視されています。近年、痒みを引き起こす物質としてIL-31（インターロイキン31、※1）が発見され、IL-31の産生レベルとアトピー性皮膚炎の重症度が相関することや、IL-31受容体をターゲットとした抗体製剤がアトピー性皮膚炎患者の痒みを抑えることが分かり、注目を集めています。

福井宣規 主幹教授らはこれまで、*DOCK8*という分子を欠損したヒトやマウスにおいてT細胞でのIL-31産生が亢進し、重篤なアトピー性皮膚炎を自然発症することに着目し、T細胞で発現する遺伝子を*DOCK8*の有無で比較・解析することで、IL-31の産生に転写因子（※2）EPAS1が重要な役割を演じることを見出しました（K. Yamamura et al., *Nature Communications*, 2017）。また、刺激を受けた細胞内ではEPAS1は細胞質から核内に移行していきませんが、*DOCK8*が無いとこの核移行が亢進することから、*DOCK8*はEPAS1を細胞質に繋ぎ止める役割を担っていることを明らかにしてきました。

しかし、アトピー性皮膚炎の患者全員が*DOCK8*を欠損しているわけではなく、患者と健常人の間で*DOCK8*タンパク質の発現量に差はありませんでした。そこで*DOCK8*エキソン上の遺伝子多型に注目し、アトピー性皮膚炎の発症や重症化と関連性があるかどうか、アトピー性皮膚炎患者さんの臨床検体を用いて検証することにしました。

【研究の内容と成果】

本研究では、20歳以上の日本人のアトピー性皮膚炎患者46名および健常人46名を対象に、*DOCK8*の全エキソン（48個）におけるゲノム配列をダイレクトDNAシーケンシングによって解読し、比較検討しました。その結果、*DOCK8*エキソン2上に存在する一塩基多型（※3）、rs17673268がアトピー性皮膚炎患者と健常人の間で大きく異なっていることを見つけました。この*DOCK8*遺伝子多型において、大部分の人はシトシン（C）塩基を持っていますが、アトピー性皮膚炎患者ではチミン（T）塩基に置き換わっている頻度が有意に高いことが分かりました。また、両アレルがT（TT遺伝子型）である頻度は健常人11%に対しアトピー性皮膚炎患者では28%と有意に高くなっており、CC遺伝子型と比べて発症リスクの上昇を示しました（オッズ比, 4.00; 95%信頼区間, 1.11-12.87）。

次に、この遺伝子多型とアトピー性皮膚炎の重症度との関連性を解析しました。IGA（Investigator Global Assessment）やEASI（Eczema Area and Severity Index）と呼ばれる重症度スコアを用いてアトピー性皮膚炎患者群で遺伝子多型を比較したところ、重症の皮膚炎患者（IGAスコア4点）はCT遺伝子型あるいはTT遺伝子型でしか認められませんでした（図1A）。

さらに、中等症以上の患者を EASI スコア（高いほど重症）で比較したところ、CT より TT 遺伝子型で EASI スコアがより高く、重症化している患者が多いことが分かりました（図 1 B）。

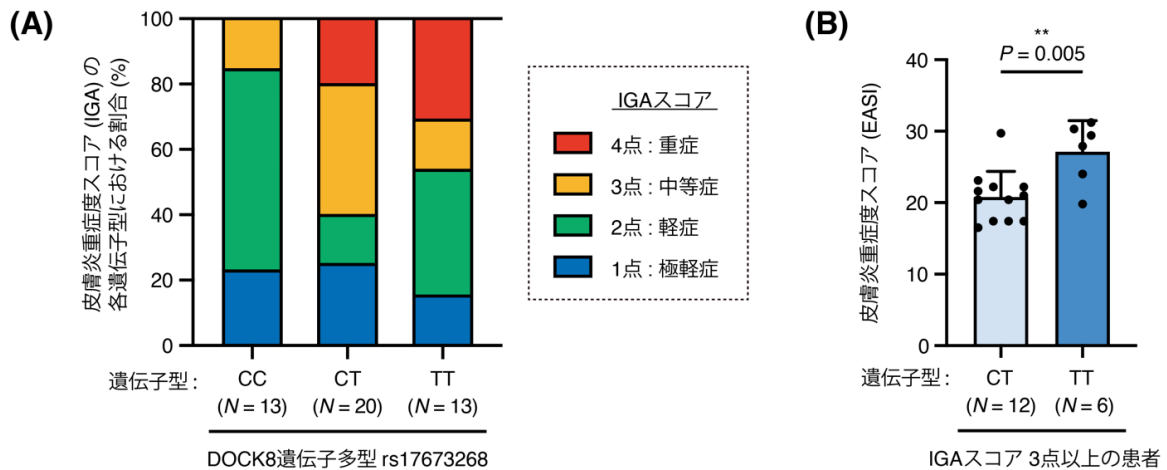


図 1 アトピー性皮膚炎の重症度と *DOCK8* 遺伝子多型 rs17673268 との間に関連性を認める

- (A): 各遺伝子型において IGA スコアの分布を比較すると、重症の皮膚炎患者（IGA スコア 4 点）は CT や TT 遺伝子型にしか認められませんでした。
- (B): 中等症以上のアトピー性皮膚炎患者について EASI スコアで評価すると、CT よりも TT 遺伝子型で有意にスコアが高いことが分かりました。

この rs17673268 における C から T への一塩基置換は、アラニンからバリンへのアミノ酸置換（ミスセンス変異）をもたらします（NM_203447.3:c.1790C>T; p.Ala597Val）。そこで、各々の点変異体を発現させた細胞株を作成し、EPAS1 の核移行を調べる実験を行いました。その結果、TT 遺伝子型に該当する遺伝子ベクターを発現した細胞株では、CC 遺伝子型に比べて EPAS1 の核移行が亢進することを見出しました（図 2）。

したがって、この *DOCK8* 遺伝子多型は機能的な多型であり、EPAS1 の核移行を制御して IL-31 発現に関与することで、アトピー性皮膚炎の発症や重症化につながっている可能性が示唆されました。

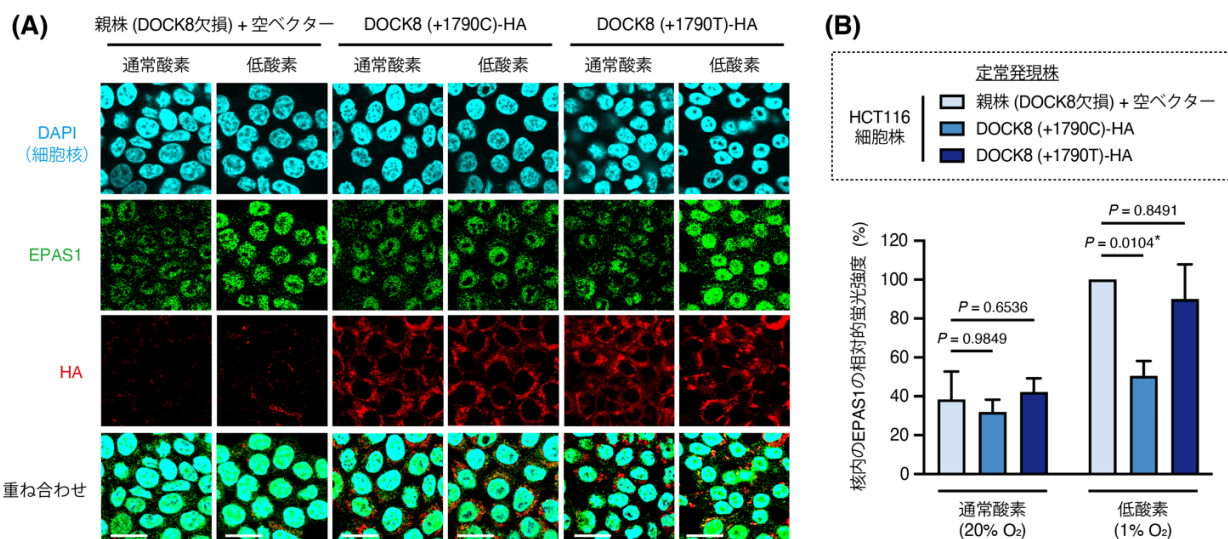


図 2 *DOCK8* の 1790 番目の塩基が T の場合では、C に比べて EPAS1 の核移行が亢進する

DOCK8 を元々発現していない細胞株 HCT116 では、低酸素環境で培養すると EPAS1 が核内に強く集積します。この細胞株に 2 種類の *DOCK8* タンパク質を強制発現させると、1790 番目の塩基が C

だと EPAS1 の核移行が軽度であるのに対し、T では亢進していました。すなわち、この遺伝子多型は EPAS1 の核移行制御に密接に関わる多型であることが分かりました。

【今後の展開】

IL-31 の産生に関わる DOCK8 および EPAS1 の発見に伴い、様々なことが分かってきました。本研究では、*DOCK8* 遺伝子多型の rs17673268 がアトピー性皮膚炎の発症素因や重症化リスクに関連する機能的な遺伝子多型であることを明らかにしました。今回の研究成果は比較的小規模な人数で得られたものであるため、日本人以外の国籍も含めたより大規模な集団での検討が今後重要になります。さらなる検討を行うことで、この遺伝子多型がアトピー性皮膚炎患者の抗 IL-31 受容体抗体への治療反応性予測や層別化医療に応用できる可能性があります。

また、IL-31 はアトピー性皮膚炎だけでなく、結節性痒疹や乾癬、慢性蕁麻疹などの皮膚疾患でも上昇することが報告されているため、今回の *DOCK8* 遺伝子多型はこれら皮膚疾患の病態形成にも関与しているかもしれません。今後も様々なアレルギー疾患の病態メカニズムを解明するべく、研究を続けていきたいと思います。

【用語解説】

(※1) インターロイキン 31 :

皮膚や血中に存在する T 細胞から主に産生・分泌されるサイトカインの一種。皮膚の末梢神経で発現する IL-31 受容体に結合することでシグナルが伝達され、痒み感覚を引き起こす。

(※2) 転写因子 :

DNA に特異的に結合し、DNA の遺伝情報を mRNA へと転写する過程を促進（あるいは抑制）するタンパク質。単独または他のタンパク質と複合体を形成することでこの機能が発揮される。

(※3) 一塩基多型 :

個人間でゲノムの一塩基が異なる状態で、特に変異が集団内において一定以上の頻度で存在するものを一塩基多型 (SNP; スニップ) と呼ぶ。体質の違いやある特定の病気へのかかりやすさなどの個人差を生み出す要因になっているとされる。

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) より助成 (JP19gm0010001, JP20ek0410064, JP21gm1310005) を受けた研究成果です。また、九州大学高深度オミクス医学拠点形成事業よりご支援を頂きました。この場をお借りして御礼申し上げます。

【論文情報】

掲載誌 : Allergy

タイトル : Identification of a functional *DOCK8* gene polymorphism associated with atopic dermatitis

著者名 : Kazufumi Kunimura, Kazuhiko Yamamura, Takeshi Nakahara, Makiko Kido-Nakahara,

Takehito Uruno, Yoshinori Fukui

D O I : 10.1111/all.15429

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授 福井 宣規（フクイ ヨシノリ）

助教 國村 和史（クニムラ カズフミ）

TEL：092-642-6828 FAX：092-642-6829

Mail：fukui@bioreg.kyushu-u.ac.jp / kunimura@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp



Kyushu U 111th Anniversary

VISION EXPO

「本学は今年 111 周年を迎えます」