

2025 年 6 月 3 日

報道関係者各位

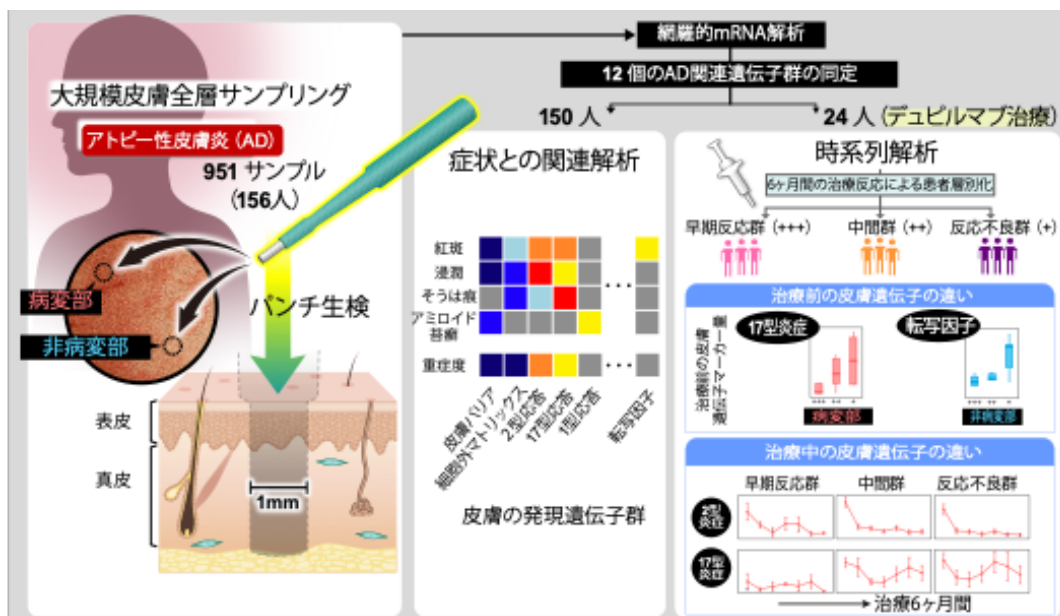
慶應義塾大学医学部
理化学研究所

アトピー性皮膚炎の症状と治療反応に関わるバイオマーカーを発見 －患者の皮膚から新たな指標を見出し、個別化医療の実現へ前進－

慶應義塾大学医学部皮膚科学教室の野村彩乃助教、川崎洋専任講師、天谷雅行教授と、理化学研究所生命医科学研究センター（IMS）の川上英良チームディレクター（医療データ数理推論特別チーム）、古関明彦チームディレクター（免疫器官形成研究チーム）らの共同研究グループは、アトピー性皮膚炎の症状や治療への反応を、皮膚で働いている遺伝子の状態から読み取ることになりました。

今回の研究の最大の特徴は、1mm というごく小さな皮膚組織を使って、皮膚の奥深くにある細胞の遺伝子の働きを詳細に調べた点です。皮膚の遺伝子の働きに着目したことによって、血液検査では捉えきれない、皮膚の現場で実際に起きている免疫反応の全体像を浮かび上がらせることができました。研究グループは、156 人のアトピー性皮膚炎患者から採取した 951 の皮膚サンプルを用い、横断的（個人の症状や体質の違いを比較）、および縦断的（最新治療薬デュピルマブによる効果を 6 か月間追跡）解析を行いました。その結果、「2 型炎症」や「17 型炎症」など異なる免疫反応が皮膚で起きていることが分かり、それぞれに特有の「遺伝子の働きのサイン（バイオマーカー）」を見つけることができました。さらにこうしたサインの違いが、治療に対する反応性と密接に関係していることも明らかになりました。これにより、将来的には患者一人ひとりに最適な治療法を選ぶ「個別化医療」の実現が期待されます。

本研究成果は、2025 年 6 月 2 日（英国時間）に、英科学誌 *Nature Communications* オンライン版に掲載されました。



【本研究の概要】

1. 研究の背景と概要

アトピー性皮膚炎（Atopic dermatitis; AD）は、かゆみを伴う慢性的な皮膚疾患で、症状や重症度の多様性から個別化医療の実現が必要とされています。AD はこれまで 2 型炎症（注 1）が中心と考えられてきましたが、最近では、17 型炎症や 1 型炎症（注 1）の関与も示唆されており、炎症の分子動態は非常に多様であることが分かってきています。これまでに、患者の血液や皮膚を用いた研究は数多く行われ、皮膚のバリア機能や免疫応答の破綻が複雑に絡み合っていることが示唆されてきました。しかし、多くの研究では、皮膚の縫合が必要な患者負担の大きい生検手法を用いられることが多く、少数サンプルによる病変部と非病変部の比較などにとどまっており、皮膚の多彩な分子学的異常が、「赤み」（紅斑）や「ごわごわとした皮膚」（苔癬化：たいせんか）といった個々の皮膚症状とどう関連するかは、明らかになっていませんでした。また、2 型炎症の抑制薬である「デュピルマブ」のような分子標的薬が登場しても、全ての患者に効果があるわけではなく、その理由も十分には分かっていませんでした。また、これまでの多くの研究は、既知の遺伝子や分子に注目した“仮説駆動型”の解析が中心であり、病態に関わる新たな遺伝子の同定には限界がありました。

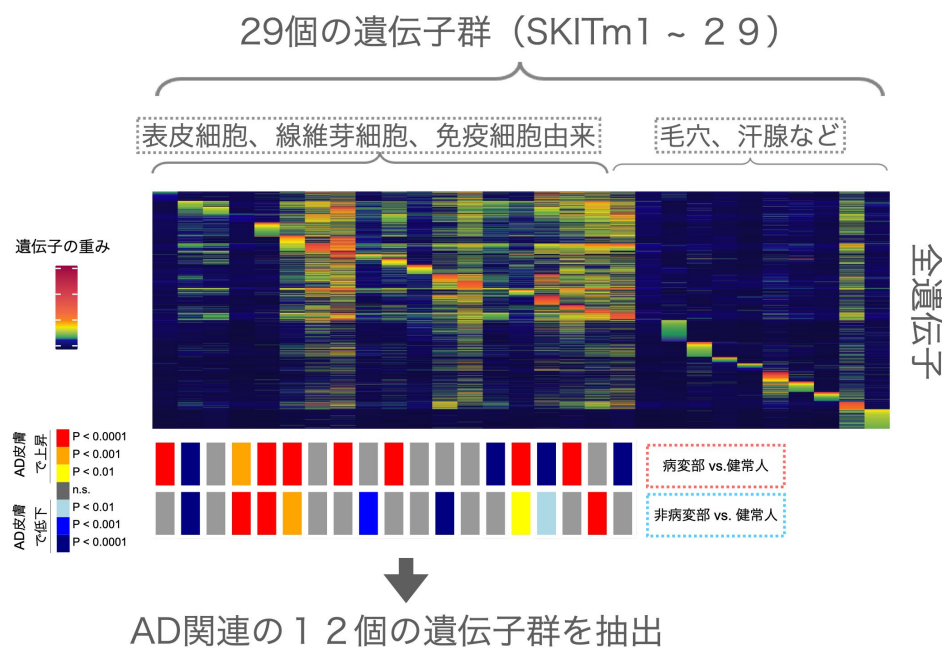
そこで本研究グループは、「どのような皮膚症状が、どのような遺伝子の働きと関係しているのか」、また「なぜ一部の患者が薬に反応しないのか」という疑問に対し、1mm 全層皮膚生検という患者負担の少ない組織採取手法と、教師なし機械学習アルゴリズム（注 2）を組み合わせ、大規模かつ網羅的な皮膚組織の解析を行いました。その結果、仮説に依存せず遺伝子の働き（発現）のパターンを抽出することで、新たな遺伝子群とそれを代表するバイオマーカー（注 3）候補を同定し、症状や治療反応との関連を明らかにしました。

2. 研究の成果と意義

本研究では、156 人の AD 患者から病変部および非病変部皮膚を対象に、直径 1mm の全層パンチ生検で 951 検体を採取しました。これらの皮膚組織で RNA シークエンシング (RNA-seq)（注 4）を行い、遺伝子の発現パターンを網羅的に解析しました。横断解析では、皮膚のさまざまな症状と関連する分子動態の特徴を明らかにし、縦断解析では、デュピルマブ治療を 6 か月間受けた 24 人の患者における、治療反応と関連する皮膚の分子プロファイルの変化を追跡しました。

2.1 NMF による遺伝子パターン抽出

取得した遺伝子発現データに対して、非負値行列因子分解（Non-negative Matrix Factorization; NMF）という教師なし機械学習アルゴリズムを用いて解析を行いました。NMF は、多数の遺伝子の発現データから、特定の状態で一緒に働く（＝共発現する）（注 5）遺伝子群を抽出する手法です。何万もの遺伝子による高次元データを、少数の要素に要約する“次元圧縮”（注 6）としても機能し、各サンプルにどの遺伝子群がどの程度関与しているかを明らかにします。この解析により、仮説や事前知識に依存せず、AD 患者の皮膚の潜在的な共発現パターンを抽出しました。解析の結果、29 個の遺伝子群を同定し、これらを「SKIn-Tissue derived Metagenes (SKITm)」と名付けました（図 1）。同定された 29 個の SKITm には、毛穴や汗腺など皮膚の構造に由来する遺伝子群や、皮膚のバリア機能や 2 型炎症、17 型炎症、1 型炎症に関連する既知の AD 関連遺伝子群に加えて、従来あまり注目されてこなかった新規遺伝子群も含まれており、複雑な疾患病態に対する理解を深める上で新たな知見を提供するものでした。

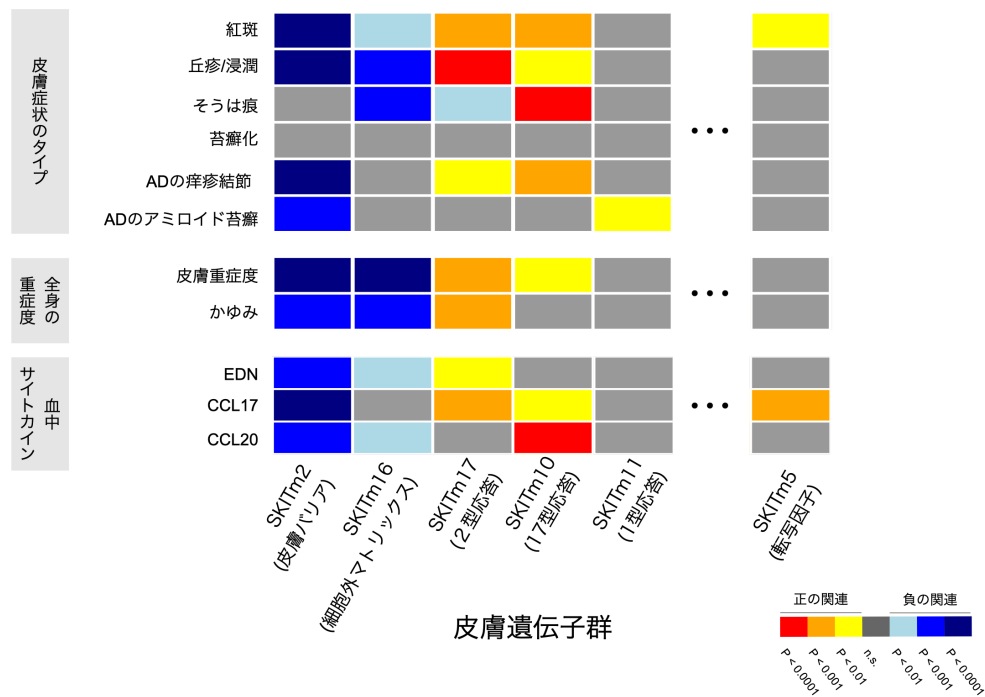


【図 1】 皮膚の大規模遺伝子解析で見つかった「29 個の遺伝子群」

皮膚検体の RNA-seq データから、NMF により、似た特徴を持つ遺伝子を 29 のグループを抽出。その中から、AD と関連の深い 12 個のグループを抽出した。図の上部は、それぞれの遺伝子群にどんな遺伝子がどの程度寄与しているかを示しており、色が赤いほど強く関連する遺伝子、青いほど関連性が低い遺伝子を表す。下図は、それぞれの遺伝子群が、AD の病変部・非病変部が健康な皮膚と比べてどう異なるかを示している。

2.2 横断研究：局所皮膚症状との関係

紅斑（赤み）、浸潤（皮膚の盛り上がり）、苔癬化（ごわごわとした皮膚）、そう破痕（引っかき傷）といった局所皮膚症状や、全身の重症度との関係を検討した結果、それぞれの症状に特有の遺伝子群が確認されました。例えば、紅斑は SKITm17（2 型炎症）や SKITm10（17 型炎症）と、アミロイド苔癬は（固いぶつぶつ）SKITm11（1 型炎症）と関連が認められました。また、血中サイトカイン（注 7）との関連解析では、血中 EDN（好酸球由来ニューロトキシン）は皮膚 SKITm17（2 型炎症）と、血中 CCL20（17 型炎症関連サイトカイン）は SKITm10（17 型炎症）と特異的に関連していました（図 2）。さらに、AD の疾患活動性マーカーとして診療現場でも用いられている血中の CCL17（TARC）は、皮膚の SKITm17 および SKITm10 のいずれとも関連していました。これらの結果は、これにより、血中のサイトカイン濃度を指標とした場合でも、皮膚局所の炎症状態を推定できる可能性が示唆されました。

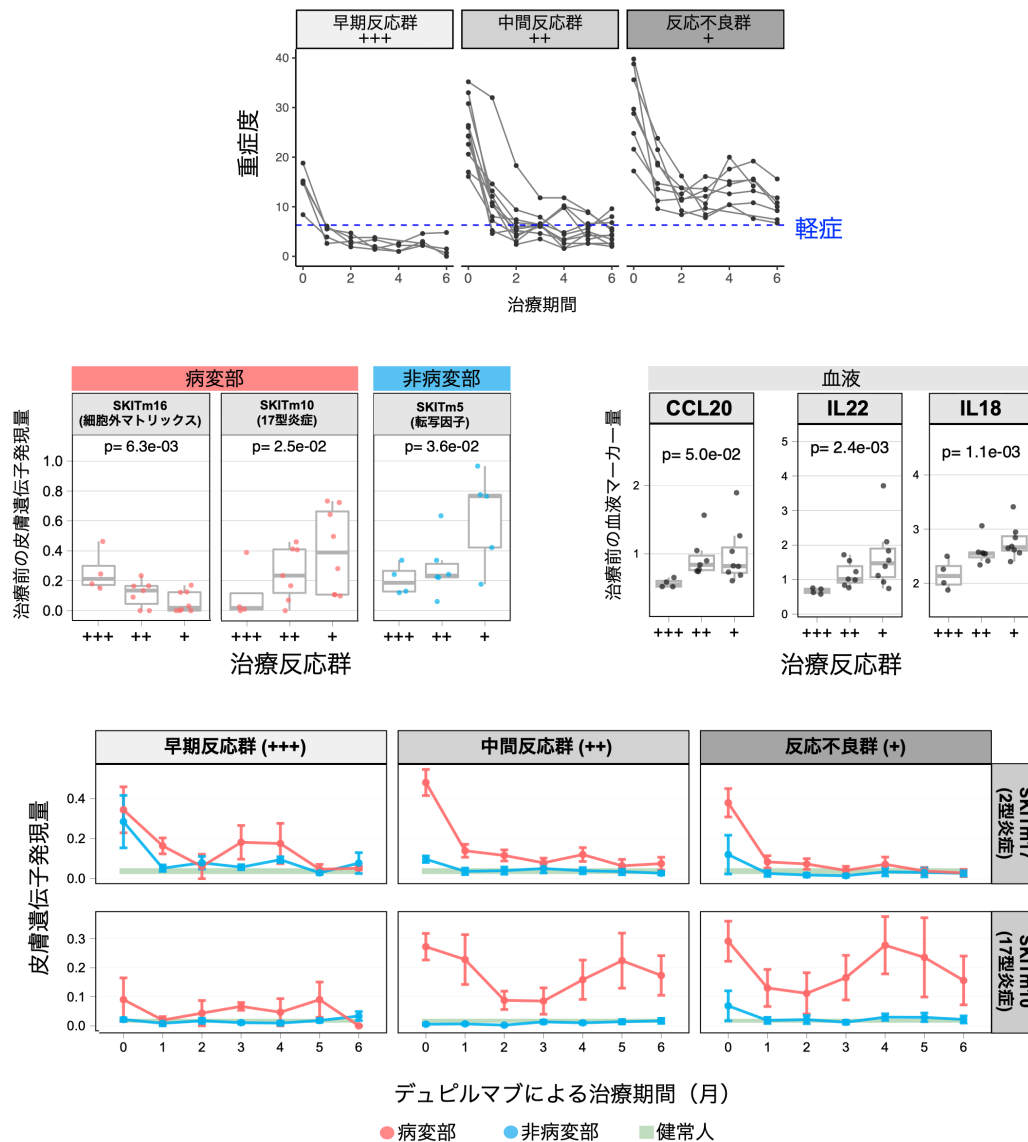


【図 2】皮膚の遺伝子群は、症状のタイプや重症度と関連していた

AD 患者の皮膚から見つかった遺伝子群（SKITm）は、紅斑やそう破痕といった皮膚症状、かゆみや重症度のスコア、さらには血中のサイトカインの値と、それぞれ特有の関連を示した。図では、赤いマスが「遺伝子の発現量と症状や血中マーカーが正の関係にあったこと」、青いマスが「症状やマーカーの値が高いときに、その遺伝子の発現が低かったこと（負の関係）」を示している。

2.3 縦断研究：デュピルマブへの治療反応と分子動態との関連

次に、2 型炎症を選択的に抑制する分子標的治療薬デュピルマブの効果に着目し、24 人の AD 患者を対象とした縦断研究を実施しました。まず、治療開始後 6 か月間における重症度の推移に基づき、患者を反応早期群、中間群、不良群の 3 群に分類しました（図 3）。各群における治療前の皮膚遺伝子発現および血中サイトカイン濃度を比較したところ、SKITm10（17 型炎症）や、今回新規に発見された SKITm16（細胞外マトリックス）や SKITm5（転写因子）が、反応不良群の治療前の皮膚で発現量が変化していることがわかりました。また血中では CCL20（17 型炎症関連サイトカイン）などが反応不良群で高いことがわかりました。また治療期間中の皮膚遺伝子発現量の推移を検証すると、SKITm17（2 型炎症）は全群で速やかに抑制されましたが、SKITm10（17 型炎症）は反応不良群において治療前から高値を保っていました。これらの結果は、デュピルマブの効果が限定的となる症例において、残存する炎症経路や組織特異的な遺伝子異常を標的とした治療が有効な選択肢となる可能性を示唆しています。



【図 3】 患者ごとに異なる治療反応と、それに対応する皮膚・血液の分子変化

上：デュピルマブ治療を受けた 24 人の患者を、症状が早く軽症の域に達して安定した「早期反応群 (+++)」、軽症と中等症を行き来した「中間反応群 (++)」、軽症の域に届かなかった「反応不良群 (+)」の 3 つに分類した。

中左：治療開始前の皮膚では、反応不良群の患者において、病変部では 17 型炎症や細胞外マトリックスに関連する遺伝子群 (SKITm16、SKITm10)、非病変部では転写因子に関わる遺伝子群 (SKITm5) の発現が高かった。

中右：治療前の血液を調べると、IL-22、IL-18、CCL20 といったサイトカインの濃度が、反応不良群で特に高くなっていた。

下：6 ヶ月間の治療期間中の皮膚遺伝子の変化を追跡した結果、2 型炎症 (SKITm17) はすべての群で抑制されたが、17 型炎症 (SKITm10) は反応不良群で長期間にわたって高い状態が続いた。

3. 今後の期待

本研究では、アトピー性皮膚炎における皮膚症状の多様性や治療反応の個人差に対し、非仮説駆動型 (注 8) の網羅的解析により、その分子基盤の一端を明らかにしました。特に、症状ごとの遺伝子群の同定や治療前に予測可能な遺伝子のサインであるバイオマーカーの抽出は、個別化医療の実現に貢献する成果です。今後は今回明らかになったバイオマーカーを活

用した診断補助や治療選択支援の開発、さらには治療不応例に対する新規標的の探索や薬剤開発が期待されます。また、患者負担の少ない1mm全層皮膚生検を用いた本手法は、他の皮膚疾患への応用可能性もあり、今後の臨床・創薬研究を支える基盤となると考えられます。

4. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）免疫アレルギー疾患実用化研究事業「アトピー性皮膚炎の個別化予測医療を目指した皮膚微生物叢解析研究」（JP19ek0410058）、免疫アレルギー疾患実用化研究事業「皮膚・腸内微生物叢解析によるアトピー性皮膚炎発症機序の解明」（JP16ek0410028）、免疫アレルギー疾患実用化研究事業「皮膚微生物叢と宿主の双方向理解に基づくアトピー性皮膚炎の新規治療の創出」（JP22ek0410098）、免疫アレルギー疾患実用化研究事業「アトピー性皮膚炎の個別化医療・予測医療実現に向けた、皮膚トランスクリプトーム解析研究」（JP17ek0410046）、免疫アレルギー疾患実用化研究事業「臨床・オミクス情報の統合解析による、アトピー性皮膚炎とそれに併発する他臓器アレルギー疾患の病態解明」（JP20ek0410079）、免疫アレルギー疾患実用化研究事業「アレルギー病態の多様性の解明と持続可能なデータ駆動型精密医療の実現を目指した、アトピー性皮膚炎を対象とする異分野融合研究」（JP23ek0410118）、ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 千葉シナジーキャンパス(千葉大学 未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点)」（JP243fa627003h0003）、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）によるイノベーション・ハブの創出支援プログラム（JPMJIH1504）およびムーンショット型研究開発事業（JPMJMS2025）、JSPS 科研費 JP22K08391 および日本学術振興会（JSPS）研究拠点形成事業（JPJSCCA20200006）、ならびにマルホ高木皮膚科学振興財団の支援を受けて実施されました。

5. 論文

英文タイトル：An unbiased tissue transcriptome analysis identifies potential markers for skin phenotypes and therapeutic responses in atopic dermatitis

タイトル和訳：非仮説駆動型の皮膚トランスクリプトーム解析により、アトピー性皮膚炎の症状と治療反応に関わるバイオマーカーを同定

著者名：野村(福島) 彩乃¹、川崎 洋^{1,2}、八代 聖¹、小幡 祥子¹、種瀬 啓士¹、海老原 全¹、佐伯 秀久³、江藤 隆史⁴、長谷川 武宏⁵、矢崎 潤史^{6,14}、清田 純^{7,15}、小原 収⁸、関田 愛子²、宮井 智浩²、芦崎 晃一^{1,2,7,15}、古関 明彦^{2,9}、桜田 一洋^{7,10,15}、川上 英良^{7,11,12,15*}、天谷 雅行^{1,13}

1. 慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室
2. 理化学研究所 生命医科学研究センター(IMS) 免疫器官形成研究チーム
3. 日本医科大学 皮膚科学教室
4. 東京通信病院 皮膚科
5. Sysmex R&D Centre Europe GmbH, Research and Development Division
6. 理化学研究所 生命医科学研究センター(IMS) 統合ゲノミクス研究チーム
7. 理化学研究所 情報統合戦略本部 アドバンスドデータサイエンスプロジェクト
8. かずさ DNA 研究所
9. 千葉大学大学院 医学研究院 細胞分子医学講座
10. 慶應義塾大学医学部 拡張知能医学講座
11. 千葉大学大学院 医学研究院 人工知能 (AI) 医学
12. 千葉大学 国際高等研究基幹 (IAAR)
13. 理化学研究所 生命医科学研究センター(IMS) 皮膚恒常性研究チーム

14. 現所属：摂南大学 農学部 ゲノム生物学的研究室

15. 現所属：理化学研究所 生命医科学研究センター（IMS）予測医学特別プロジェクト

掲載誌：Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-025-59340-x

【用語解説】

- (注 1) 2 型炎症、17 型炎症、1 型炎症：免疫応答にはさまざまなタイプがあり、アトピー性皮膚炎患者では、アレルギーに関わる 2 型炎症が主な特徴とされている。近年の研究では、一部の患者の皮膚で 17 型炎症（細菌や真菌に対する応答）や 1 型炎症（ウイルスに対する応答）に関わる経路も異常に活性化していることが報告されている。
- (注 2) 教師なし機械学習アルゴリズム：人工知能（AI）の一種で、データに「正解」を与えずに、似たもの同士を自動的にまとめたり、かくれたルールを見つけたりする方法。
- (注 3) バイオマーカー：病気の有無や進行の程度、治療への反応などを評価するために使われる「生体の指標」。血液や尿、組織などに含まれるタンパク質や遺伝子の発現などが対象となる。
- (注 4) RNA-seq（RNA シークエンシング）：DNA から転写された RNA を網羅的に読み取ることによって、細胞内でどの遺伝子がどの程度働いている（発現している）かを解析する手法。遺伝子の発現量を包括的に把握できる。
- (注 5) 共発現パターン：同じ検体内で、複数の遺伝子の発現量が似た動きをする傾向のこと。こうしたパターンを見出すことにより、同じ働きや調節を受けている可能性のある遺伝子群を見つけ出す手がかりとする。
- (注 6) 次元圧縮：非常に多くの情報（この場合は数万個の遺伝子の発現量）を、より少ない要素にまとめて整理する解析手法。データの特徴を保ちながら、全体の構造を簡潔にとらえることができる。
- (注 7) サイトカイン：体の中で免疫細胞が出すメッセージ物質。炎症が起きるときや、病気と戦うときに使われる。
- (注 8) 非仮説駆動型：仮説や注目要素をあらかじめ決めず、大規模データ全体から特徴的なパターンを探索的に見出す手法。未知の要因や指標の発見につながることもある。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 皮膚科教室

（助教）野村 彩乃（のむら あやの）

TEL：03-5363-3823 FAX：03-3351-6880

<https://derma.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：飯塚・岸

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>

理化学研究所 広報部 報道担当

TEL：050-3495-0247

E-mail：ex-press@ml.riken.jp