

令和 4 年 4 月 23 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08790

研究課題名(和文) 脂質メディエーターをターゲットとしたアトピー性皮膚炎の病態解明と創薬

研究課題名(英文) Lipid mediators in the pathogenesis of atopic dermatitis

研究代表者

本田 哲也 (Honda, Tetsuya)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：40452338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：プロスタグランジンE2(PGE2)は、脂質メディエーターと呼ばれる生理活性物質の一つである。アトピー性皮膚炎(AD)病変部においてPGE2が産生されていることはわかっていたが、その機能は不明であった。本研究では、動物モデルをもちいてAD病態形成におけるPGE2の意義を解析した。PGE2はEP2という受容体を介して表皮角化細胞からのTSLP産生を抑制して、AD病態に抑制的作用を発揮していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、PGE2-EP2シグナルはアトピー性皮膚炎の内因性抑制因子として作用していることが明らかとなった。また、人為的にPGE2-EP2シグナルを活性化させると、アトピー性皮膚炎治療に応用できる可能性が示唆された。アトピー性皮膚炎は慢性の炎症性皮膚疾患であり、近年治療選択肢は増えているものの、未だ多くの患者が苦しんでいる。本研究によりPGE2-EP2シグナルがアトピー性皮膚炎の新たな創薬ターゲットとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Prostaglandin E2 (PGE2) is one of the lipid mediators which exert various physiological functions. It has been known that PGE2 is produced in the lesions of atopic dermatitis (AD), but its function has not been clarified. In this study, we analyzed the significance of PGE2 in the pathogenesis of AD using an animal model, and found that PGE2 exerts its inhibitory effect on AD by suppressing TSLP production from epidermal keratinocytes through EP2 receptor.

研究分野：皮膚科学

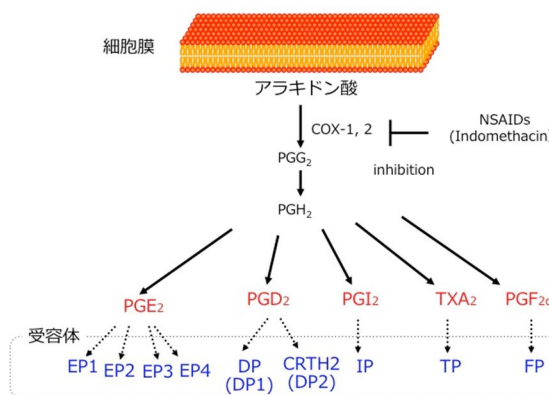
キーワード：アトピー性皮膚炎 脂質メディエーター プロスタグランジン

## 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、全身皮膚の紅斑、乾燥を呈する慢性炎症性皮膚疾患のひとつである。日本での発症頻度は若年者で 10%前後、成人でも 5-10%前後と推定されており、その頻度は極めて高い。アトピー性皮膚炎は皮膚の肉眼的変化のみならず、強いそう痒を伴う疾患のため、患者の肉体的・精神的苦痛は大きく、その克服は極めて重要な課題である。従来、その治療としてステロイドをはじめとする免疫抑制剤が使用されてきたが、長期使用に伴う皮膚萎縮、感染症の誘発など様々な副作用が問題となっており、病態生理に基づいた新規治療薬の開発が強く期待されている。その病態は様々な要因から形成されるが、近年の研究からは、免疫の制御異常(タイプ 2 型免疫の制御異常)が最も中心的要因と考えられつつある。実際、タイプ 2 型サイトカイン(IL-4/IL-13 など)を阻害する生物学的製剤は 2018 年から臨床応用され、一定の治療効果が認められている。しかし、高額のため患者本人、医療経済に及ぼす影響も大きく、また効果には個人差もあり、新規治療薬の開発は未だ強く望まれている。

プロスタグランジン(PG)は、細胞膜リン脂質から代謝・産生される、生理活性脂質(脂質メディエーター)の一種である。PG は発生・生殖など生体恒常性維持のみならず、様々な炎症病態の進展・制御に関与していることが知られている。各種 PG は細胞膜受容体を介してその作用を発揮する。産生後速やかに分解されるため、産生局所でその作用を発揮するというオートコイドとしての性質を持つことから、その作用制御は副作用の少ない薬剤となりうる可能性が

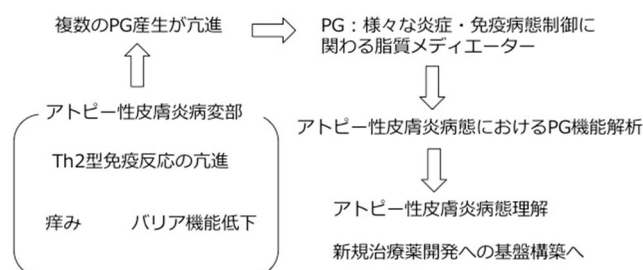


プロスタグランジン(PG)合成経路とその受容体

高いと期待されている。実際、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)などの PG 合成阻害薬や、各種 PG 受容体の阻害薬/作動薬は、多数の疾患治療で臨床応用されている。アトピー性皮膚炎においては、その皮膚病変部で各種 PG(PGE<sub>2</sub> や PGD<sub>2</sub> など)の上昇が報告されてきた。また、申請者らのこれまでの研究により、PG は Th2 細胞を含めた T 細胞分化調整にも深く関与する可能性が複数報告されており、Th2 型免疫反応であるアトピー性皮膚炎病態への PG の関与が推定されてきた。しかし、PG 合成阻害薬である NSAIDs の内服薬・外用薬は一般にアトピー性皮膚炎に無効であるため、アトピー性皮膚炎における PG 関与は解析が進まず、病変部での PG の役割はほとんどわかっていなかった。

### 2. 研究の目的

アトピー性皮膚炎病変局所におけるプロスタグランジン(PG)の役割について、PG 受容体特異的解析を行い、その病態形成への関与、作用点・作用メカニズムを解明すること。



### 3. 研究の方法

アトピー性皮膚炎病変部での PG の役割

マウスアトピー性皮膚炎モデルを用いて、病変部位での各種 PG の産生を PCR にて検証した。

同モデルに PG 合成阻害剤である NSAIDs(インドメタシン)を局所(皮膚)投与し、皮膚での PG 産生阻害がアトピー性皮膚炎病態をどのように修飾するかを検討した。評価パラメーターとして、臨床的所見(皮膚腫脹、紅斑反応) 皮膚組織学的解析、PCR による Th2 型サイトカインの発現解析、血清における IgE 量測定を検証した。

#### 関与する PG 受容体の同定

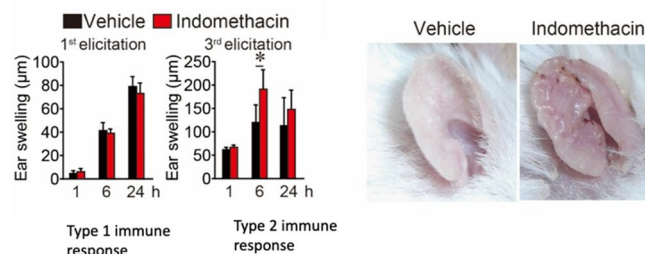
各種 PG 受容体欠損マウスをアトピー性皮膚炎モデルに適応し、その表現系を解析することで、責任受容体の同定を行った。また、インドメタシン投与や責任 PG 受容体欠損マウスにおける皮膚炎症部位での変化を解析し、PG 受容体が作用する病態でのパスウェイ、標的細胞の候補の絞りこみを行った。

#### PG 受容体の作用メカニズムと新規治療薬としての可能性の検証

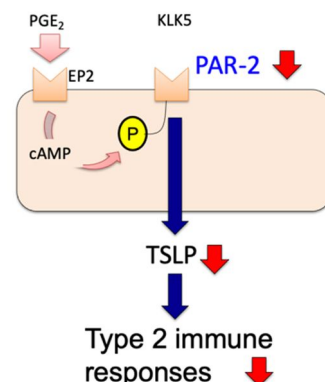
標的細胞、パスウェイの候補について、細胞培養系を用いて検証を行った。候補 PG 受容体の選択的作動薬・阻害薬を用いて、PG が標的細胞機能に及ぼす作用と、その分子メカニズムの詳細を検討した。責任受容体の作動薬/阻害薬をアトピー性皮膚炎モデルに用いて、その表現系に与える作用を解析し、また得られた知見についてヒト細胞やヒトアトピー性皮膚炎組織の解析を行うことで、新規治療薬としての可能性を検証した。

### 4. 研究成果

マウスアトピー性皮膚炎病変部では、種々のプロスタグランジン合成酵素の発現が上昇していたが、特にプロスタグランジン E2 合成酵素の上昇が認められた。さらに、インドメタシン投与により、マウスアトピー性皮膚炎は増悪した。すなわち、プロスタグランジン



ン E2 はアトピー性皮膚炎の抑制作用を発揮している可能性が示唆された。ここで、種々の炎症性サイトカインもインドメタシン投与群で増加傾向であったが、申請者は TSLP の増加に着目した。TSLP は表皮角化細胞から産生され、タイプ 2 炎症の起点となるサイトカインの一種である。プロスタグランジン E2 の、表皮角化細胞から産生される TSLP に対しての影響について培養細胞を用いて検討したところ、プロスタグランジン E2 は EP2 受容体を介して TSLP 産生を抑制することが明らかとなった。EP2 受容体作動薬をマウスアトピー性皮膚炎に対し投与したところ、インドメタシン投与による増悪が消失した。以上から、アトピー性皮膚炎病変部でプロスタグランジン E2-EP2 シグナルは TSLP 産生抑制を介し、タイプ 2 炎症抑制性に作用していることが明らかとなった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Tetsuya Honda, Kenji Kabashima	4. 巻 145
2. 論文標題 Reconciling innate and acquired immunity in atopic dermatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1136-1137
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2020.02.008	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 Honda T, Kenji Kabashima	4. 巻 94
2. 論文標題 Current understanding of the role of dietary lipids in the pathophysiology of psoriasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 314-320
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdermsci.2019.05.003	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 本田哲也
2. 発表標題 Lipid mediators in the regulation of cutaneous immune responses
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Tetsuya Honda
2. 発表標題 5. Formation and functions of high-endothelial like vessels in the skin of atopic dermatitis
3. 学会等名 Singapore International Skin Conference 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 本田哲也
2. 発表標題 皮膚樹状細胞の動態・イメージング
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 本田哲也
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎と皮膚常在細菌叢
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 本田哲也
2. 発表標題 乾癬の動物モデルからわかってきたこと
3. 学会等名 第35回日本乾癬学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 本田哲也
2. 発表標題 食事由来脂質とその代謝物による乾癬病態制御
3. 学会等名 118回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Tetsuya Honda
2. 発表標題 3.Evolving concept in the pathogenesis of atopic dermatitis and its novel therapeutic targets
3. 学会等名 第48回日本免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------