

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：20101  
研究種目：若手研究  
研究期間：2019～2020  
課題番号：19K17778  
研究課題名（和文）アトピー性皮膚炎におけるIL-9シグナルの役割の解明

研究課題名（英文）The role of IL-9 in atopic dermatitis

研究代表者

神谷 詩織（Kamiya, Shiori）

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：20826797

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：IL-9はアレルギー性疾患や自己免疫疾患に関与することが示唆されているが、アトピー性皮膚炎や乾癬における役割については不明であった。我々は、マウスモデルを用いて皮膚炎を誘導し、IL-9が病態悪化に関わることを明らかにした。さらに、表皮特異的IL-9受容体欠損マウスを用いた検討により、IL-9は表皮に作用し、炎症悪化サイクルに関与することが示唆された。IL-9は炎症性皮膚疾患において重要な役割を担うと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、表皮特異的IL-9受容体欠損マウスを用いた検討を行うことにより、IL-9の表皮への役割を明らかにした。皮膚炎環境において、IL-9が表皮に働き、皮膚炎の病態悪化メカニズムに関与することが明らかとなった。IL-9が慢性炎症性皮膚疾患における複雑な病態悪化のメカニズムに関与することが示唆され、今後の治療法の開発につながる可能性もあり、意義のある結果と考える。

研究成果の概要（英文）：IL-9 is involved in allergic and autoimmune diseases. However, the role of IL-9 in atopic dermatitis and psoriasis remains unclear. We found that IL-9 aggravates the skin inflammation in mouse dermatitis model. In addition, studies using keratinocyte-specific IL-9 receptor-deficient mice suggested that IL-9 directly regulates epidermal cells and is involved in the pathological exacerbation cycle. IL-9 is considered to play an important role in inflammatory skin diseases.

研究分野：炎症性皮膚疾患

キーワード：IL-9 アトピー性皮膚炎 乾癬 マスト細胞 PYY

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎や尋常性乾癬は、かゆみや慢性的な皮膚症状により、QOL 低下をもたらす慢性炎症性皮膚疾患である。これらの炎症性皮膚疾患の病態メカニズムは徐々に解明され、病態に関わる特定のサイトカインを標的とした生物学的製剤の治療法の登場により、QOL 向上につながっているが、未だにすべての病態解明には至っていない。近年、IL-9 がアトピー性皮膚炎や乾癬の病変皮膚で発現が増加していることが報告され (*PLoS One*. 2012、*Sci Transl Med*. 2014)、病態に関わることが示唆されているが、その機能的な役割については明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、マウスの皮膚炎モデルを用いて、IL-9/IL-9 受容体の役割を解明することである。また表皮特異的 IL-9 受容体欠損マウスを用いた検討により、IL-9 の表皮に対する役割を明らかにする。

### 3. 研究の方法

野生型マウスに皮膚炎を誘導し、IL-9 受容体の発現の有無や IL-9 投与による皮膚炎症状への影響を調べる。表皮に対する IL-9 の役割を明らかにするため、CRISPR/Cas9 ゲノム編集により、表皮特異的 IL-9 受容体欠損マウスを新たに樹立した。この表皮特異的 IL-9 受容体欠損マウスを用いて、DNFB 反復塗布によるアトピー性皮膚炎様モデルやイミキモド外用による乾癬様皮膚炎を誘導し、皮膚炎の程度をスコア化して評価し、病理組織学的な検討 (表皮肥厚、炎症細胞浸潤の程度) を行う。

### 4. 研究成果

野生型マウスにイミキモド誘発性乾癬様皮膚炎を誘導すると、皮膚組織で IL-9 受容体の発現が増加することがわかった。野生型マウスのイミキモド誘発性乾癬様皮膚炎は IL-9 の局所注射により、さらに皮膚炎が増悪し、病理組織学的な変化 (表皮肥厚や炎症細胞浸潤) も悪化した。IL-17A の局所注射群と比較すると、皮膚炎の程度については有意差がないものの、表皮肥厚の程度やマスト細胞浸潤の数については、IL-9 投与群で有意に増悪することがわかり、IL-9 が皮膚炎症における悪化サイクルに関わることが示唆された。また、表皮特異的 IL-9 受容体欠損マウスを用いて、イミキモド誘発性乾癬様皮膚炎や、DNFB 反復塗布によるアトピー性皮膚炎を誘導したところ、どちらの皮膚炎モデルでも、野生型マウスと比較して、皮膚炎が減弱することがわかった。RNA シークエンスによる探索により、皮膚炎誘導後の表皮特異的 IL-9 受容体欠損マウスの表皮は、野生型マウスの表皮と比較し、ペプチド YY (PYY) という神経ペプチドの発現が有意に低下していることが明らかになった。PYY は食欲抑制に関わるホルモンとして知られているが、表皮における役割については明らかになっていない。そこで、我々はイミキモドによる皮膚炎誘導中に抗 PYY 抗体を局所投与したところ、皮膚炎症状の軽減と表皮肥厚の減弱、マスト細胞浸潤数の減少が生じることを見出した。さらに、PYY の受容体の一つである NPY2 受容体について検討を行った。NPY2 受容体は表皮やマスト細胞に発現していることを確認し、イミキモドによる皮膚炎誘導中に NPY2 受容体アンタゴニストを局所注射したところ、一定時期の皮膚炎症状の軽減がみられ、マスト細胞浸潤数の減少が生じた。マスト細胞と IL-9、PYY の関係性を明らかにするため、骨髄由来マスト細胞 (BMMC) を用いた実験を行った。BMMC を LPS と ionomycin で刺激すると IL-9 が産生されるが、さらに PYY の刺激を加えることにより、有意に IL-9 の産生が増加することが明らかになった。

以上から、皮膚炎症環境において、IL-9 シグナルが表皮に直接的に働くことにより、表皮から PYY が産生され、浸潤したマスト細胞からさらに IL-9 が産生されるという、炎症悪化サイクルに働くことが示唆された。IL-9 や PYY などを標的とした治療が皮膚炎改善に寄与する可能性があり、今後さらなる検討を重ねたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kamiya Shiori, Kato Junji, Kamiya Takafumi, Yamashita Toshiharu, Sumikawa Yasuyuki, Hida Tokimasa, Horimoto Kohei, Sato Sayuri, Takahashi Hitomi, Sawada Masahide, Kubo Terufumi, Torigoe Toshihiko, Uhara Hisashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Association between PD L1 expression and lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 e108-e112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajco.13102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yabe Hayato, Kamekura Ryuta, Yamamoto Motohisa, Murayama Kosuke, Kamiya Shiori, Ikegami Ippei, Shigehara Katsunori, Takaki Hiromi, Chiba Hirofumi, Takahashi Hiroki, Takano Kenichi, Takahashi Hiroki, Ichimiya Shingo	4. 巻 5
2. 論文標題 Cytotoxic Tph-like cells are involved in persistent tissue damage in IgG4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1719576	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 Kan Yuji, Uhara Hisashi, Kamiya Shiori, Kumagai Ayako, Handa Toshiya	4. 巻 46
2. 論文標題 Eosinophilic fasciitis in a 2 year old child treated with a combination of methotrexate and corticosteroids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e474-e475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15087	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ikegami Ippei, Takaki Hiromi, Kamiya Shiori, Kamekura Ryuta, Ichimiya Shingo	4. 巻 514
2. 論文標題 Bob1 enhances ROR t-mediated IL-17A expression in Th17 cells through interaction with ROR t	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1167~1171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.057	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 Kobayashi Keiju, Kamekura Ryuta, Kato Junji, Kamiya Shiori, Kamiya Takafumi, Takano Kenichi, Ichimiya Shingo, Uhara Hisashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Cigarette Smoke Underlies the Pathogenesis of Palmoplantar Pustulosis via an IL-17A-Induced Production of IL-36 in Tonsillar Epithelial Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2020.09.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 神谷詩織, 澄川靖之, 宇原 久
2. 発表標題 成分パッチテストにより原因が判明した接触皮膚炎の2例
3. 学会等名 第1回日本アレルギー学会北海道地方会
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------