

報道解禁時間: **日本時間 7月18日(水)午前0時** (米国東部標準時間 **7月17日(火)午前11時**)
【新聞掲載は **18日朝刊**以降解禁となりますのでご注意ください。】

プレスリリース
報道関係者各位

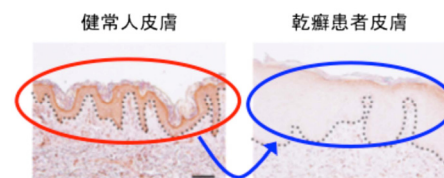


東京薬科大学 (総務課法人・広報担当)

皮膚の脂質代謝が乾癬様皮膚炎と全身の炎症に関与することを発見 ～乾癬の新たな治療法開発に期待～

ポイント

- ◆ 乾癬様皮膚炎の発症に皮膚の脂質代謝酵素が関与することをマウスを用いて発見
- ◆ ヒト乾癬患者皮膚において脂質代謝酵素の量が減少している
- ◆ 乾癬や各種の自己免疫疾患に関与するインターロイキン-17 (IL-17) の産生を皮膚の脂質代謝酵素が調節していることを発見
- ◆ 皮膚の脂質代謝酵素の異常が全身で炎症を引き起こすことを発見



ヒト乾癬患者皮膚では脂質代謝酵素 (PLC δ 1) が減少する

■概要■

乾癬は皮膚炎の一種であり欧米では全人口の2-3%の患者数があるとされ、日本でも患者数が増加傾向にある皮膚疾患です。乾癬の発症にはインターロイキン-17 (IL-17) というタンパク質が皮膚で過剰に産生されることが関与しています。

この度、東京薬科大学の深見希代子教授、金丸佳織大学院生、中村由和講師らの研究グループは、生まれつき脂質代謝酵素の一つを皮膚で欠損した遺伝子改変マウスを作製し、このマウスの皮膚ではIL-17の過剰産生を伴う炎症が見られることを発見しました。今回見られた皮膚炎症はヒトの乾癬に類似した特徴を示しており、実際にヒトの乾癬患者皮膚において、この脂質代謝酵素の量が減少していることもわかりました。また、皮膚で過剰に産生されたIL-17は血液中にも放出され、血液中の白血球数の増加や発熱などの全身性の炎症を引き起こすことも見出しました。

本研究成果は、乾癬に対して皮膚の脂質代謝が治療のターゲットになるという新たな視点を提供するもので、新たな治療薬の開発につながることを期待されます。また、IL-17の過剰産生は関節リウマチや多発性硬化症などの自己免疫疾患の発症にも関わっており、皮膚の脂質代謝異常がこれらの疾患の発症に関与している可能性も提起するものです。

本研究は内閣府・最先端・次世代研究開発支援プログラムなどの支援のもとで行われたもので、その研究成果は2012年7月17日(英国時間)に英国オンライン科学雑誌「Nature Communications」で公開されます。

■発表者■ 東京薬科大学 生命科学部 ゲノム情報学研究室

教授 深見希代子 E-Mail: kfukami@toyaku.ac.jp

講師 中村由和 E-Mail: ynakamur@toyaku.ac.jp

TEL: 042-676-7214/7232 FAX: 042-676-7214

■取材のお問い合わせ■ 東京薬科大学 総務課法人広報担当 大坪、松本、寺島

TEL: 042-676-1649 FAX: 042-677-1639 E-Mail: kouho@toyaku.ac.jp

東京薬科大学 〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1

本研究は埼玉医科大学、理化学研究所、京都大学、米国カリフォルニア大学、国立がん研究センターとの共同研究です。

<研究の背景と経緯>

皮膚は外界と体内を物理的に隔てており、外部からの様々な刺激から体内を守る働きをしています。このような物理的なバリアとしての機能に加え、皮膚は外部からの刺激に応答し、免疫系を活性化するような指令物質を放出する免疫学的なバリアとしても機能しています。インターロイキン-17 (IL-17) (注1)は、主に白血球により産生され炎症を引き起こすタンパク質の一つです。この IL-17 が皮膚で過剰に産生されると、乾癬 (注2) という皮膚炎の発症につながるということが予想されています。乾癬は欧米では全人口の 2-3% の患者数があると言われており、近年、日本でも患者数の増加傾向がみられる疾患です。乾癬の根治は難しく、新たな治療法の開発が待たれています。

細胞内の脂質 (注3) は、正常な細胞機能の維持に必要不可欠で、様々な脂質代謝酵素により分解、合成が行われています。この度、東京薬科大学の深見希代子教授、金丸佳織大学院生、中村由和講師らの研究グループは、皮膚における脂質代謝に異常が生じると IL-17 が皮膚より多量に産生され、ヒトの乾癬に類似した皮膚炎を引き起こすこと、また皮膚で産生された IL-17 が血液中の IL-17 量を増加させ、全身性の炎症を引き起こされることを見出しました (図1)。

<研究の内容>

脂質代謝酵素の一つであるホスホリパーゼ C δ 1 (PLC δ 1) は皮膚の最外層に位置する表皮細胞 (注4) に豊富に存在しています。同研究グループは表皮細胞で PLC δ 1 遺伝子を欠損させることにより脂質代謝異常を引き起こしたマウスを作製し、このマウスの皮膚では IL-17 の過剰産生が見られることを発見しました (図2)。IL-17 の過剰な産生はヒトの乾癬患者皮膚で特徴的な現象であり、実際に表皮で PLC δ 1 遺伝子を欠損したマウスはヒト乾癬に類似した皮膚炎を自然発症することが明らかになりました。また、ヒト乾癬患者皮膚における PLC δ 1 の発現量が減少していることも確認されました (図3)。このことは、ヒト乾癬発症に PLC δ 1 が関与することを示唆しています。

IL-23 (注5) はヒト乾癬の発症に深く関与し、IL-17 の産生を誘導するタンパク質として知られています。今回用いたマウスの皮膚においてもヒト乾癬と同様な IL-23 の増加がみられました (図4)。また、このマウスの皮膚で IL-23 の働きを阻害したところ、IL-17 の産生量が正常化することも確認され、PLC δ 1 遺伝子の欠損による IL-17 過剰産生の原因が IL-23 にあることが明らかになりました。

さらに、表皮で PLC δ 1 遺伝子を欠損したマウスの皮膚で産生された IL-17 は血液中へ放出され (図5)、白血球の一種である顆粒球 (注6) の産生を骨髄において促進することが判明しました (図6)。顆粒球の増加は脾臓や血液中でも見られ、表皮細胞における脂質代謝異常は、全身性の炎症を誘導し得ることがわかりました。

<今後の展開>

本研究成果は、乾癬に対して皮膚の脂質代謝が治療のターゲットになるという新たな視点を提供するもので、新たな治療薬の開発につながることを期待されます。また、IL-17 の過剰産生は関節リウマチや多発性硬化症などの自己免疫疾患の発症にも関わっており、本研究の成果は、皮膚の脂質代謝異常がこれらの疾患の発症に関与している可能性をも提起するものです。

<用語解説>

- 注1) IL-17：細胞間情報伝達物質であるサイトカインの一種であり、主にリンパ球より産生される。体内に侵入した細菌や真菌の排除に働く一方で自己免疫疾患にも深く関与することが知られており、近年、注目を集めている。
- 注2) 乾癬：皮膚が発赤するとともに、角層がバラバラと落ちる鱗屑とよばれる症状が見られる皮膚疾患。自分自身のリンパ球が表皮細胞を攻撃することにより生じると考えられている。リンパ球が分泌するサイトカインにより、表皮細胞の増殖が亢進し、表皮や角層が肥厚し、毛細血管も拡張し皮膚が赤くなる。
- 注3) 細胞内脂質：タンパク質と同様に細胞内でシグナル分子として働き、細胞内の情報伝達に重要な役割を担う。脂質の合成、分解を行う代謝酵素により、その量が制御されている。
- 注4) 表皮細胞：皮膚の最外層に存在する表皮を構成する細胞。細胞分化に伴い角化し、外界に対する物理的バリアとし機能すると同時に、様々な生体防御因子を分泌し免疫学的バリアとしても働く。
- 注5) IL-23：IL-17と同様に自己免疫疾患に深く関与するサイトカイン。リンパ球からのIL-17産生を促進する働きを持つ。
- 注6) 顆粒球：顆粒球には好中球，好酸球，好塩基球の3種類がある。炎症部位に速やかに集積し、体内に侵入した細菌や真菌を細胞内に取り込み消化する細胞。

■発表雑誌■

雑誌名：Nature Communications

論文名：Epidermal phospholipase C δ 1 regulates granulocyte counts and systemic interleukin-17 levels in mice

掲載日：日本時間7月18日0時／英国時間7月17日16時（オンライン版）

■注意事項■

日本時間7月18日0時（国際標準時7月17日16時）以前の公表は禁じられています。

（新聞掲載は、18日朝刊以降、解禁となります。）

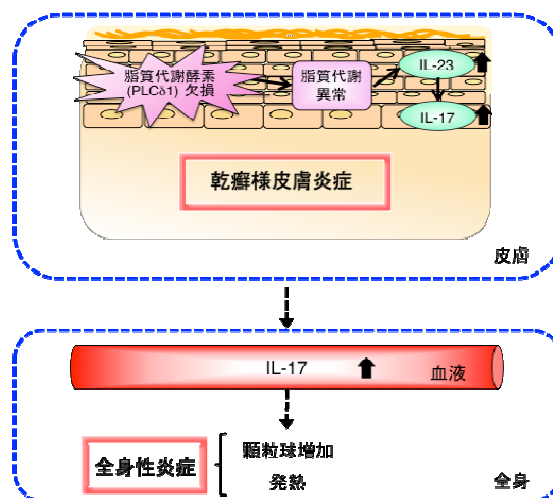


図1 表皮細胞で脂質代謝酵素(PLCδ1)を欠損した遺伝子改変マウスで観察される異常
 表皮で脂質代謝酵素の一つ PLCδ1 が欠損すると、皮膚での脂質代謝に異常が起き、その結果皮膚で炎症を誘導するサイトカインである IL-23、IL-17 の発現が増加し、乾癬様皮膚炎症が引き起こされる。皮膚で増加した IL-17 は血液中へも流れ出ることによって全身に影響を与え、顆粒球増加や発熱などの全身性の炎症を誘導する。

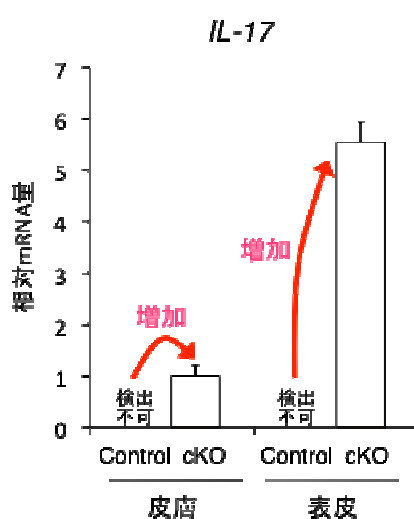


図2 表皮細胞で脂質代謝酵素(PLCδ1)を欠損した遺伝子改変マウスの
 皮膚及び表皮では IL-17 が増加する

表皮細胞で PLCδ1 を欠損させた(cKO)マウスでは皮膚、特に表皮での IL-17 の量が正常(Control)マウスと比較して増加する。

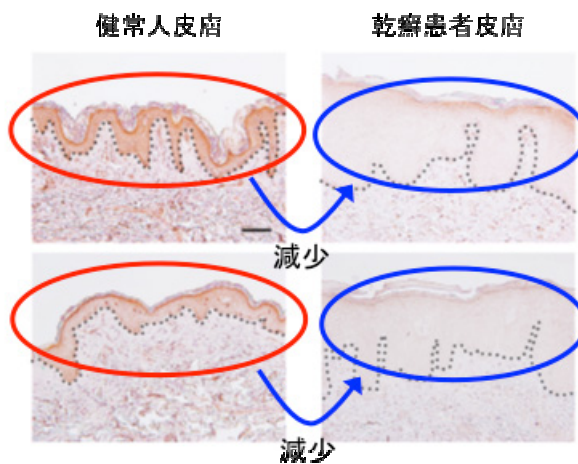


図3 ヒト乾癬患者皮膚では脂質代謝酵素(PLCδ1)が減少する
 健常人皮膚及び乾癬患者皮膚での PLCδ1 の染色(茶色)。乾癬患者皮膚では PLCδ1 が減少している。

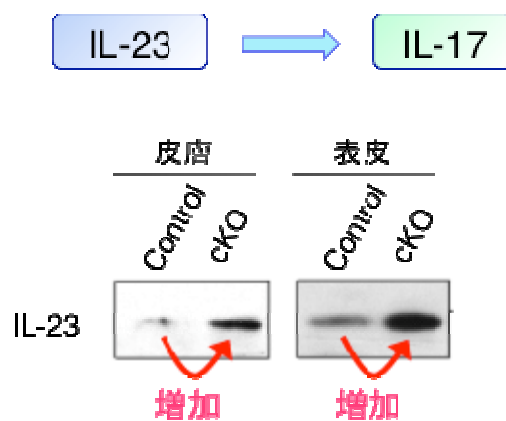


図4 表皮細胞で脂質代謝酵素(PLCδ1)を欠損した遺伝子改変マウスの
 皮膚及び表皮では IL-23 が増加する

表皮細胞で PLCδ1 を欠損させた(cKO)マウスでは皮膚、及び表皮での IL-17 の発現を誘導するサイトカインである、IL-23 のタンパク質量が正常(Control)マウスと比較して増加していることがわかる。

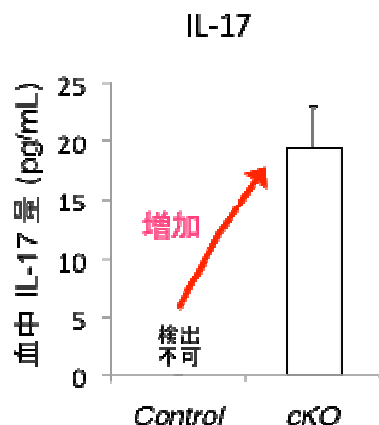


図5 表皮細胞で脂質代謝酵素(PLC δ 1)を欠損した遺伝子改変マウスでは血液中の IL-17 量が増加する

正常(Control)マウスでは血液中では IL-17 が検出されないのに対し、表皮細胞で PLC δ 1 を欠損させた(cKO)マウスでは血液中に IL-17 が検出可能な程、存在していることがわかる。

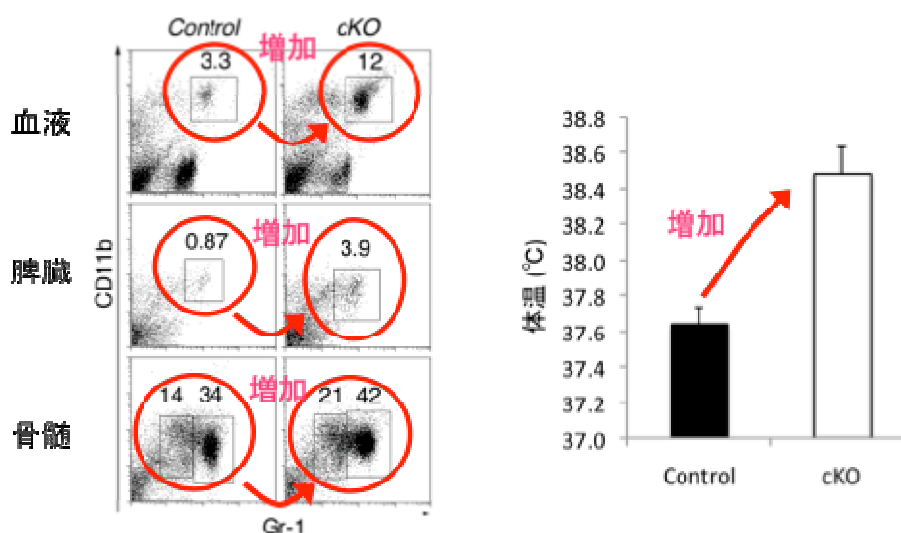


図6 表皮細胞で脂質代謝酵素(PLC δ 1)を欠損した遺伝子改変マウスでは全身での炎症がみられる

(左図)：血液、脾臓、骨髄での顆粒球の割合を示す。四角で囲まれた部分が顆粒球を示し、数値が割合(%)を表している。表皮細胞で PLC δ 1 を欠損させた(cKO)マウスでは顆粒球の増加がみられることがわかる。

(右図)：表皮細胞で PLC δ 1 を欠損させた(cKO)マウスでは体温上昇が観察される