



東北大学



信州大学
SHINSHU UNIVERSITY
医学部附属病院



東北メディカル・メガバンク機構
TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION



2016年 11月 11日

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人 東北大学東北メディカル・メガバンク機構
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
国立大学法人 信州大学医学部附属病院

大気汚染物質がアトピー性皮膚炎の症状を 引き起こすメカニズムを解明

- 痒みの制御をターゲットとした新規治療法開発の可能性 -

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科の日高高徳医員（医化学分野・皮膚科学分野）、小林枝里助教（医化学分野）、山本雅之教授（医化学分野・東北メディカル・メガバンク機構 機構長）らは、大気汚染物質がアトピー性皮膚炎の諸症状を引き起こす仕組みの一端を解明しました。これまで、大気汚染とアトピー性皮膚炎の患者数や重症度に相関があることが知られていましたが、その理由は不明でした。今回の成果により、大気汚染物質が転写因子^{*1}AhR を活性化させることで神経栄養因子^{*2}artemin を発現させ、皮膚表面の表皮内へ神経が伸長し、過剰に痒みを感じやすい状態を作り出すことがわかりました。過剰な痒みにより皮膚を掻いてしまうことで皮膚バリアが破壊され、皮膚から多くの抗原が侵入してアレルギー性皮膚炎を引き起こすと考えられます（図1）。本研究の結果は、これまでアトピー性皮膚炎の治療に対症療法的に使われてきたステロイド剤などに加えて、AhR の活性を抑える化合物や、artemin の働きを抑える物質をアトピー性皮膚炎の治療薬として利用できる可能性を示しています。

この成果は 2016 年 11 月 14 日（日本時間 15 日午前 1 時）以降に英国科学雑誌「Nature Immunology」のオンライン版で公開されます。

【本研究の背景】

アトピー性皮膚炎は、アレルギー体質の人に見られる、慢性的に痒みを伴う皮膚炎です。アトピー性皮膚炎の患者数は世界的に増加しており、アトピー性皮膚炎の患者数や重症度が大気汚染と相関することも知られていますが、その理由はわかっていません。大気汚染物質には転写因子 AhR を活性化する成分が含まれていることから、私たちは大気汚染によるアトピー性皮膚炎の発症や悪化に AhR が関与していると予想しました。実際に、大気汚染物質に暴露される表皮で AhR を恒常的に活性化させたマウス（AhR 活性化マウス）が慢性皮膚炎を発症することもわかっています。そこで本研究では、AhR 活性化マウスを利用して AhR の表皮での機能を詳しく解析することで、大気汚染による AhR の活性化とアトピー性皮膚炎の関係を検討しました。

【本研究の成果】

AhR 活性化マウスの性質を詳しく調べたところ、AhR 活性化マウスは、皮膚のアレルギー性炎症やバリア機能障害、喘息様の症状を発症しやすくなることなど、ヒトのアトピー性皮膚炎と大変よく似た症状を示すことがわかりました。さらに、AhR 活性化マウスではアトピー性皮膚炎患者と同様に表皮内に神経が侵入しており、そのため痒みを感じやすい状態になることがわかりました。表皮の遺伝子発現を調べたところ、AhR 活性化マウスの皮膚では神経伸長が見られるよりも前に、神経栄養因子 *artemin* の遺伝子 (*Artn*) の発現が誘導されることがわかりました。*artemin* を働かなくする抗体の投与によって AhR 活性化マウスの表皮内神経伸長と痒み過敏性が改善したことから、AhR が *artemin* の発現誘導によって痒み過敏性を引き起こすことがわかりました。痒みによる搔爬行動は皮膚バリア機能を破綻させ、皮膚からの抗原の侵入を引き起こし、抗原に対するアレルギーの成立や皮膚炎、喘息などのアレルギー症状を起こすと考えられます。

また、ディーゼル排気に含まれる物質などの大気汚染物質を慢性的に皮膚に塗布することでも AhR が活性化され、正常な AhR 遺伝子を持ったマウスで *artemin* の発現や表皮内神経伸長、痒み過敏性など AhR 活性化マウスに見られた症状を再現することがわかりました。さらに、アトピー性皮膚炎患者の皮膚では AhR の活性化が強い人ほど *artemin* の発現量が高いことがわかり、AhR による *artemin* 活性化がヒトのアトピー性皮膚炎に関連することが明らかになりました。

これらの結果から、皮膚について大気汚染物質が AhR を活性化し、表皮での *artemin* 産生を誘導することで、表皮内への神経伸長による痒み過敏性を引き起こし、さらには皮膚バリア機能の破綻によって抗原の侵入を増加させ、アトピー性皮膚炎の諸症状を引き起こすことが明らかになりました。

【今後の展望】

アトピー性皮膚炎には遺伝的要因と環境要因の両方が関与すると考えられていますが、大気汚染などの環境要因がどのようにしてアトピー性皮膚炎の発症や悪化に関わるかは詳しくわかっていませんでした。現在、アトピー性皮膚炎の治療では主に、ステロイド剤を塗ることによる対症療法的な皮膚炎の治療が行なわれていますが、これは原因を改善するものではなく、治療をしている間も痒みが治まらないことがあります。AhR による *artemin* 活性化がアトピー性皮膚炎の症状を引き起こすと判明したことから、AhR の活性や *artemin* の働きを抑える物質を探索することで、アトピー性皮膚炎の痒みをターゲットとした新しい発想の治療薬を開発できる可能性があります。そのような薬剤を既存の治療薬と組み合わせることで、アトピー性皮膚炎の症状を抑えることが容易になると期待されます。

【研究について】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究開発領域 (研究開発総括：宮坂昌之) における研究開発課題「環境応答破綻がもたらす炎症の慢性化機構と治療戦略」(研究開発代表者：山本雅之)、文部科学省 科学研究費補助金、公益財団法人三菱財団、公益財団法人武田科学振興財団の支援を受けて行われました。なお、

AMED-CREST 研究開発領域は、平成 27 年 4 月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）より移管されたものです。

【用語解説】

※1 転写因子

DNA に結合して遺伝子の発現を制御するタンパク質。

※2 神経栄養因子

神経の生存や成長、分化を促すタンパク質の総称。

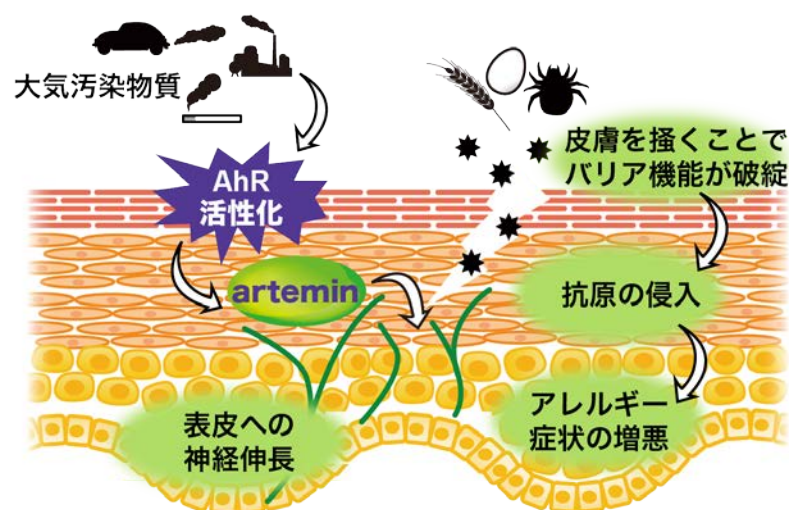


図 1 AhR 活性化によるアトピー性皮膚炎発症・増悪メカニズム

本研究では、大気汚染によるアトピー性皮膚炎の発症・増悪のメカニズムを明らかにするため、大気汚染物質によって活性化する AhR 転写因子の表皮における機能を解析し、AhR が神経栄養因子 artemin の発現を誘導することで痒みに対する過敏性を引き起こし、アトピー性皮膚炎の諸症状の原因となることを明らかにしました。

【論文名】

The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor Artemin

「大気汚染物質による AhR 活性化は artemin の誘導を介してアトピー性皮膚炎様の症状を引き起こす」

掲載予定誌：Nature Immunology

■研究施設と研究者■

本研究は、日本国内5箇所の研究施設に所属する11名の研究者による、共同研究として実施されました。

- 東北大学大学院医学系研究科 医化学分野
日高高徳（医員）、小林枝里（助教）、鈴木隆史（講師）、山本雅之（教授）
- 東北大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野
日高高徳（医員）、藤村卓（助教）、相場節也（教授）
- 信州大学医学部 皮膚科学教室
小川英作（助教）、奥山隆平（教授）
- 東北大学大学院医学系研究科 細胞増殖制御分野
舟山亮（助教）、長島剛史（助教）、中山啓子（教授）
- 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
山本雅之（機構長）

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院医学系研究科 医化学分野
東北メディカル・メガバンク機構長
教授 山本 雅之（やまもと まさゆき）
電話番号：022-717-8084
Eメール：masiyamamoto@med.tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学東北メディカル・メガバンク機構
広報戦略室
大学院医学系研究科 医学部広報室
長神 風二（ながみ ふうじ）
電話番号：022-717-7908
FAX 番号：022-717-7923
Eメール：f-nagami@med.tohoku.ac.jp

（AMEDに関すること）

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
（AMED）
戦略推進部 研究企画課
電話番号：03-6870-2224
FAX 番号：03-6870-2243
Eメール：kenkyuk-ask@amed.go.jp