

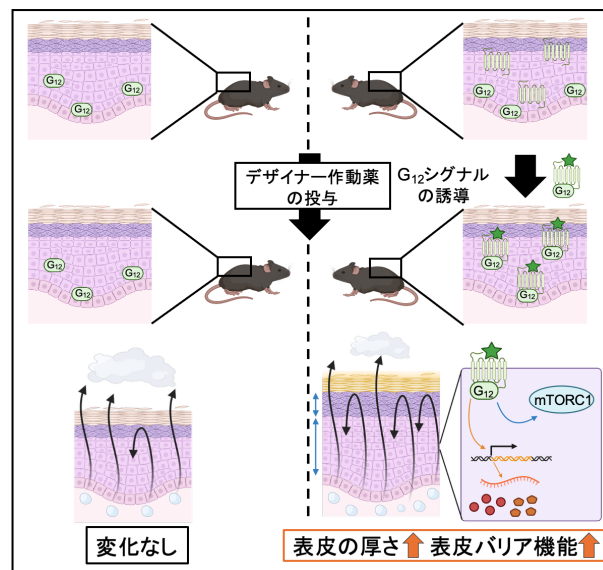
皮膚バリア機能を高めるシグナル伝達経路 —新たな皮膚疾患の治療法の開発の糸口に—

概要

皮膚の最も外側にある表皮は、異物の侵入や水分の蒸散を防ぐ重要なバリアです。アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患では、この表皮バリア機能に異常が生じ、乾燥やかゆみ、炎症が引き起こされます。現在、治療にはステロイド外用薬や保湿剤などが用いられています。その一方で、表皮バリア機能の改善を目的とした治療薬は限られており、バリア機能を調節する仕組みのさらなる解明が望まれています。

京都大学大学院薬学研究科の鎌倉希博士課程学生と井上飛鳥教授（兼：東北大学大学院薬学研究科教授）および京都大学大学院医学研究科の花島健治教授らの研究グループは、G タンパク質共役型受容体（GPCR）^{（注1）} が司るシグナル伝達経路のうち、G₁₂シグナル^{（注2）} を選択的に誘導するデザイナー受容体（DREADD）^{（注3）} を用いた研究により、表皮における G₁₂シグナルは表皮の肥厚と表皮バリア機能を促進することを明らかにしました。表皮には G₁₂シグナルを誘導する内在性 GPCR が存在することから、これらの GPCR に対する作動薬の開発が皮膚疾患の新たな治療法につながることを期待されます。

本研究成果は、2026 年 7 月 31 日に、*FASEB BioAdvances* に掲載されました。



G12 シグナルの誘導による皮膚バリア機能の亢進。G12 シグナルを誘導する人工受容体を表皮に発現させたマウス（右）では、この受容体に対するデザイナー作動薬を投与すると、表皮の肥厚とバリア機能の向上が認められた。表皮細胞において、G12 シグナルは mTORC1 経路を活性化し、細胞の分化や増殖に関わる遺伝子の発現を促すことが明らかとなった。©京都大学・薬学研究科・シグナル薬理学分野

1. 背景

皮膚の最も外側にある表皮は、細菌やウイルス、アレルギーの原因物質などの体内への侵入や体内からの水分の蒸散を防ぐバリアとして働きます。表皮の大部分は、ケラチノサイトと呼ばれる細胞で構成され、表皮バリア機能を正常に保つためには、ケラチノサイトの増殖と分化^(注4)のバランスが適切に維持されることが重要です。アトピー性皮膚炎や乾癬をはじめとした皮膚疾患では、このバランスが崩れ、表皮の構造やバリア機能に異常が生じます。その結果、皮膚の乾燥やかゆみ、炎症といった症状が引き起こされます(図1)。現在、これらの皮膚疾患の治療には炎症の抑制やバリア機能の補助を目的としてステロイド外用薬や保湿剤、免疫反応を標的とする薬剤などが用いられています。その一方で、表皮バリア機能の改善を目的とした治療薬は未だ限られています。

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は細胞間の情報伝達を担う細胞膜上の受容体であり、皮膚においては細胞増殖や分化の制御に重要であることが知られています。細胞外の情報伝達物質を感知すると、GPCR は、受容体の種類に応じて、4 種類 (G_s 、 G_i 、 G_q 、 G_{12}) に大別される三量体 G タンパク質 (以下、G タンパク質) の一部または複数を介して、それぞれ異なる細胞内シグナルを伝達します。これまで、 G_s 、 G_i 、 G_q のそれぞれのシグナルがケラチノサイトの増殖や分化に与える影響については、マウス個体を用いた研究が行われてきました。その一方で、 G_{12} シグナルの機能については、主に培養細胞を用いた研究に限られており、個体レベルでの機能は明らかになっていませんでした(図2)。その要因として、個体において G_{12} シグナルのみを選択的に活性化する手法が限られていたことが挙げられます。

特定の G タンパク質シグナルを活性化する手法として、DREADD と呼ばれる人工 GPCR が有用です。DREADD はデザイナー作動薬のみに応答し、特定の G タンパク質シグナルを誘導します。この DREADD を特定の組織に発現するように実験動物に遺伝子導入し、デザイナー作動薬を投与することによって、その標的組織における G タンパク質シグナルがもたらす機能を調べることができます。本研究グループの先行研究において、 G_{12} シグナルを選択的に誘導する DREADD ($G_{12}D$) を開発し、DNA 組換え酵素である Cre リコンビナーゼの存在下で $G_{12}D$ を発現するマウス (LSL- $G_{12}D$ マウス)^(注5) を作製しました(参考文献1)。本研究では、この LSL- $G_{12}D$ マウスを用いて、表皮における G_{12} シグナル誘導時の機能を明らかにすることを目的としました。

2. 研究手法・成果

研究グループは、マウス個体において表皮特異的な G_{12} シグナルの活性化を可能にするために、上述した LSL- $G_{12}D$ マウスと表皮特異的に Cre リコンビナーゼを発現するマウスを交配し、表皮特異的に $G_{12}D$ を発現する遺伝子改変マウス (以下、表皮 $G_{12}D$ マウス) を作出しました(図2)。表皮 $G_{12}D$ マウスと $G_{12}D$ を発現しない同腹の対照群マウスに対して、 $G_{12}D$ を活性化するデザイナー作動薬を投与し、表皮の形態やバリア機能に対する作用を評価しました。

まず表皮の形態に着目すると、表皮 $G_{12}D$ マウスにおいて、表皮が有意に肥厚していることがわかりました。この表皮の肥厚において、ケラチノサイトの増殖や分化の変化を検討したところ、対照群マウスと比較して、表皮 $G_{12}D$ マウスでは、ケラチノサイト分化マーカーであるケラチン 10^(注6) やフィラグリン^(注7) を発現する細胞の層が厚くなり、細胞増殖マーカーである Ki67^(注8) を発現する細胞の数が増加傾向にありました。これらの結果から、表皮における G_{12} シグナルの活性化はケラチノサイトの増殖と分化の両方を亢進し、表皮を肥厚させる可能性が示されました。

続いて、研究グループは表皮における G_{12} シグナルの活性化が表皮バリア機能に変化を与えるかを調べまし

た。粘着テープで表皮の最も外側に位置する角質層を剥がした後に皮膚から蒸発する水分量（経皮水分蒸散量、TEWL^(注9)）を評価しました。対照群マウスではテープ処置の回数と共に TEWL が大きく上昇していた一方で、表皮 G₁₂D マウスでは TEWL の上昇が緩やかでした。この結果から、表皮における G₁₂ シグナルの活性化は物理的刺激によるバリア機能低下を抑制することが示されました。

最後に、G₁₂ シグナルによって表皮の肥厚が誘導される分子機序を調べました。表皮 G₁₂D マウスおよび対照群マウスの背中皮膚を用いた RNA-seq 解析^(注10)を行ったところ、表皮 G₁₂D マウスにおいて、細胞増殖・肥大やタンパク質合成に関わる mTORC1 シグナル経路が増加していることがわかりました。そこで mTORC1 の阻害薬（ラパマイシン）を投与し、このシグナル経路の関与を調べました。その結果、ラパマイシン投与によって、表皮 G₁₂D マウスで認められた表皮の肥厚が有意に抑制されました（図3）。これらの結果から、表皮における G₁₂ シグナルの活性化は mTORC1 シグナルを介して、表皮の肥厚を誘導することが明らかになりました。

以上より、表皮における G₁₂ シグナルの活性化は、mTORC1 シグナルを介した表皮の肥厚やケラチノサイト分化亢進による物理的な刺激に対して壊れにくい表皮バリアの形成を誘導することが示されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究より、表皮における G₁₂ シグナルの活性化によって、表皮が厚くなり、物理的なバリア機能が高まることが明らかになりました。一方で、本研究ではアトピー性皮膚炎や乾癬などの病的な状態でも G₁₂ シグナルの活性化がバリア機能を改善できるかは、まだ明らかになっていません。今後は、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患を再現したマウスモデルを用いて、G₁₂ シグナルの活性化が皮膚疾患の改善効果を有するかを検証します。

表皮にはさまざまな G₁₂ 共役型 GPCR が内因性に発現することが知られています。本研究成果から、G₁₂ 共役型 GPCR に対する作動薬はケラチノサイトの増殖や分化を亢進し、表皮バリア機能を亢進することが想定されます。この成果は、皮膚炎に対して、炎症抑制を中心とした従来の治療に加え、ケラチノサイトに働きかけて表皮バリアを強化するという新しい治療法の開発につながることを期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、「文部科学省科学研究費補助金（課題番号：JP24K21281、JP25H01016）」「科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（課題番号：JPMJFR215T、JPMJMS2023）」、日本医療研究開発機構創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（JP22ama121038、JP22zf0127007）を始めとする様々な研究費支援を受けて実施されました。本論文は『東北大学 2026 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け、Open Access となっています。

<用語解説>

注1. G タンパク質共役型受容体（GPCR）

細胞膜に存在する受容体であり、ヒトでは約 800 種存在する。GPCR は、特定のホルモンや代謝物などと結合することで活性化型へと構造変化し、主に三量体 G タンパク質と結合することで、さまざまな細胞応答を引き起こす。また、薬の主要な作用標的（承認薬の 3 分の 1）であり、創薬開発において重要な研究対象である。

注2. G₁₂ シグナル

三量体 G タンパク質のうち、G₁₂ ファミリーのメンバー（G₁₂ と G₁₃）が介在する細胞内シグナル。代表的な下流経路として、細胞骨格や遺伝子転写を調節する Rho-ROCK 経路が知られる。

注3. DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs)

特定のデザイナー作動薬に応答するように設計された人工受容体。本研究で使⽤した DREADD (G₁₂D) はムスカリン性アセチルコリン受容体の改変体であり、内因性リガンドであるアセチルコリンには応答せず、生物活性を持たないデザイナー作動薬に応答して G12 シグナルを伝達する (図 2 参照)。

注4. 分化

未熟な細胞が特定の形や機能を持つ成熟した細胞に変化する過程のこと。表皮では、ケラチノサイトに皮膚表面に向かって移動しながら性質を変化させ、最終的に皮膚バリア機能を担う角質層へと成熟する。

注5. LSL-G₁₂D マウス

Cre リコンビナーゼの発現に依存して、G₁₂D を発現する遺伝子改変マウス。LSL は loxP-Stop-loxP の略であり、通常は Stop カセットによって G₁₂D の発現が止められているが、Cre リコンビナーゼ存在下では loxP で挟まれた領域が脱落するため、G₁₂D の発現が可能となる。組織特異的に Cre リコンビナーゼを発現するマウスと掛け合わせることで、特定の組織のみで Stop カセットが除去され、G₁₂D を発現させることができる (図 2 参照)。

注6. ケラチン 10

表皮の中でも、分化途中のケラチノサイトに発現するタンパク質。表皮の有棘層と呼ばれる層に多く存在し、ケラチノサイトの分化を示す目印として用いられる。

注7. フィラグリン

表皮の最も外側にある角質層の形成に重要なタンパク質。ケラチノサイトの分化が進む過程で発現し、皮膚バリア機能の維持に関わる。

注8. Ki67

細胞が増殖している状態を示すタンパク質。細胞分裂の過程にある細胞で発現するため、組織中で増殖している細胞を調べるための目印として広く用いられる。

注9. 経皮水分蒸散量 (TEWL : transepidermal water loss)

皮膚から外へ蒸散する水分量のこと。TEWL の値が高いほど、皮膚から水分が逃げやすく、表皮バリア機能が低下していることを示す。本研究では、表皮バリア機能を評価する指標として用いた。

注10. RNA-seq 解析

細胞や組織で発現している RNA を網羅的に調べる解析方法。得られたデータをもとに、GO 解析や GSEA と呼ばれる手法を用いて、どのような細胞機能やシグナル経路が変化しているかを調べる。本研究では、表皮における G₁₂ シグナルの活性化によって変化する遺伝子群やシグナル経路を調べるために用いた。

<研究者のコメント>

表皮の肥厚は一般には皮膚疾患で見られる変化であるため、研究を始めた当初は、「これは病態に近い現象なのではないか」と戸惑いながら研究を進めていました。しかし、予想に反する結果を一つずつ確かめる中で、炎症を伴う病態様変化ではなく、表皮バリア機能を高める新たな仕組みであることが見えてきました。驚きとともに、この発見を皮膚疾患に悩む方々の新しい治療法に繋げたいと強く感じています。(鎌倉希)

当初、体毛の増加を期待して、表皮 G₁₂D マウス（毛包にも G₁₂D が発現します）のプロジェクトに着手しました。残念なことに、体毛の変化は見られなかったのですが、健康な皮膚の肥厚という表現型を見出して今回の成果につなげました。この表皮 G₁₂D マウスはドライアイを発症することを見出していて、涙液産生（分泌腺に G₁₂D が発現）に着目した研究を進めています。（井上飛鳥）

（参考文献）

1. Ono et al. Signal Transduct Target Ther, 2023

<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2023/08/press20230821-01-g12.html>

<論文タイトルと著者>

タイトル：Chemogenetic activation of G₁₂ signaling thickens the epidermis with enhanced barrier function

G₁₂ シグナルの化学遺伝学的な活性化はバリア機能の亢進を伴う表皮の肥厚を誘導する

著 者：Nozomi Kamakura^{1, 2, #}, Natsumi Hirai^{2, #}, Kaito Arai^{1, 2, #}, Yaxin Du³, Toshiaki Kogame³, Yusuke Ohno^{4, 5}, Akio Kihara⁴, Kenji Kabashima³, Asuka Inoue^{1, 2}

1 京都大学 大学院薬学研究科

2 東北大学 大学院薬学研究科

3 京都大学 大学院医学研究科

4 北海道大学 大学院薬学研究院

5 順天堂大学 大学院薬学研究科

掲 載 誌：FASEB BioAdvances

DOI：10.1096/fba.2026-00042

<参考図表>

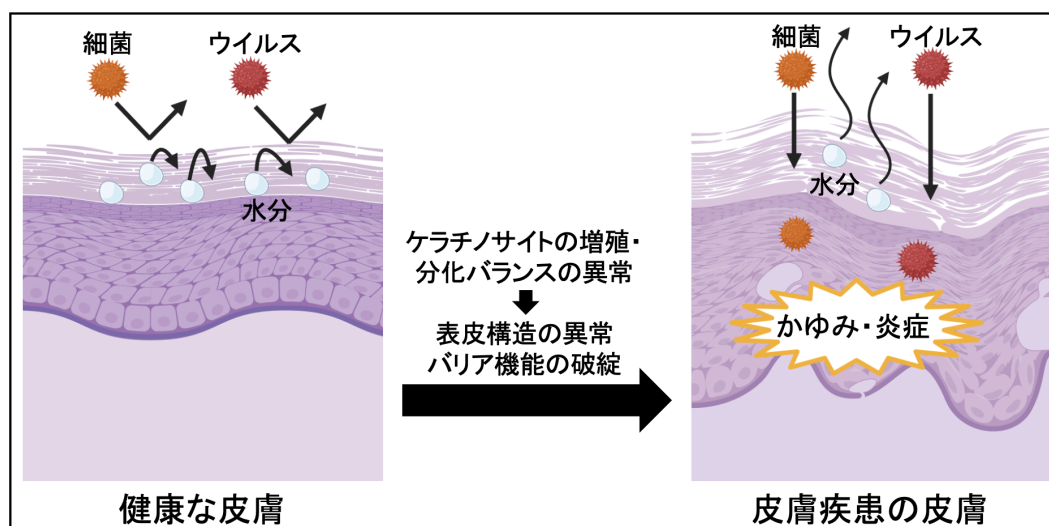


図 1：皮膚疾患における皮膚の状態

健康な皮膚は、皮膚構造が維持されており、バリア機能を持つ。細菌やウイルスなどの病原体の侵入を抑制する役割や、皮膚に保持されている水分の蒸散を抑制する役割を持つ。その一方で、皮膚疾患を発症している皮膚では、皮膚を構成する細胞であるケラチノサイトの増殖と分化のバランスの異常により、表皮構造やバリア機能が破綻する。それによって、病原体の侵入や水分の過剰な蒸散により、かゆみや炎症、乾燥などの症状が誘導される。

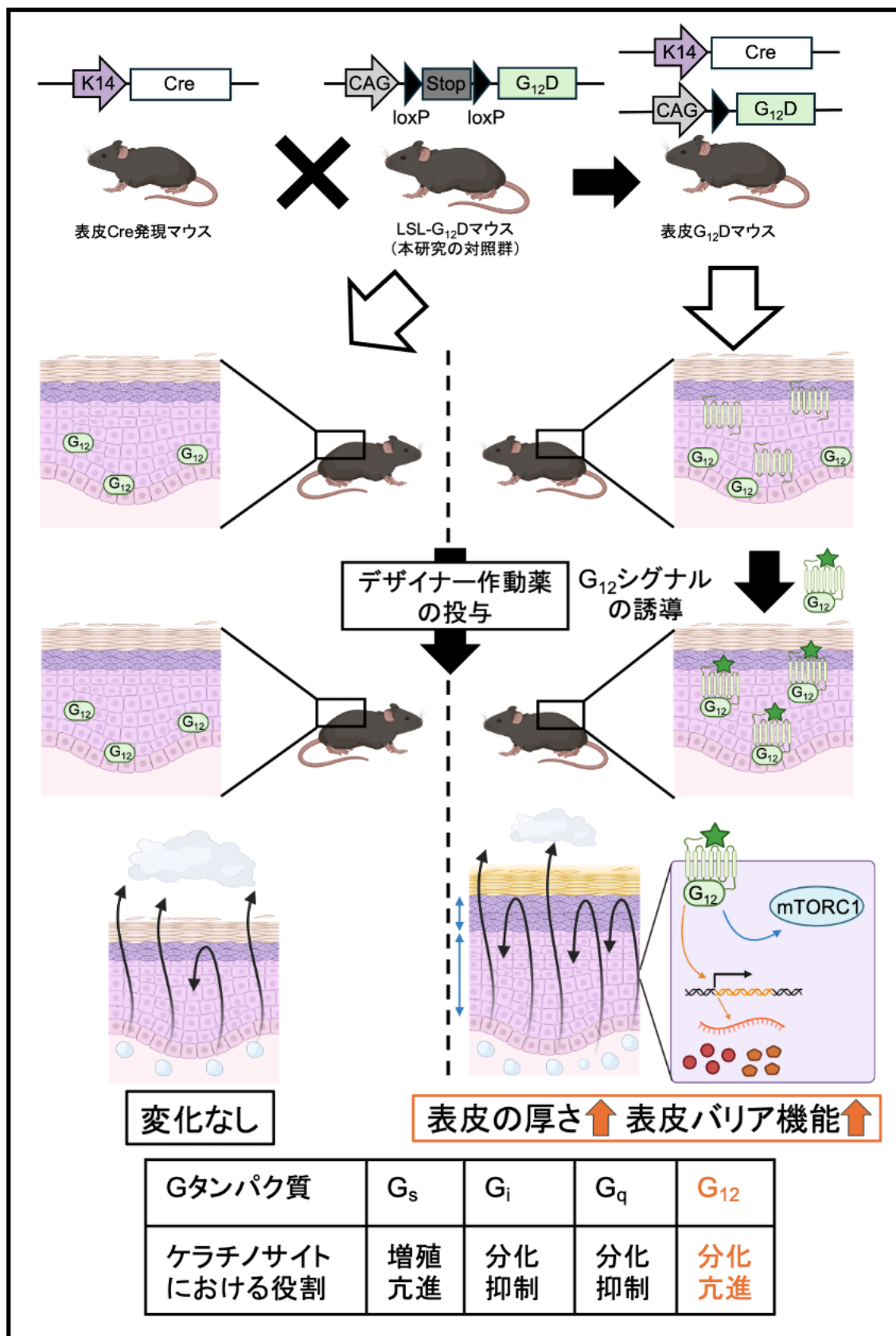


図2：表皮における G_{12} シグナルの機能解析の概要

表皮特異的に Cre リコンビナーゼを発現するマウスと LSL- $G_{12}D$ マウスを交配し、表皮 $G_{12}D$ マウスを作出する。表皮 $G_{12}D$ マウスの表皮では、Cre リコンビナーゼが loxP 配列で組換えを起こし、Stop 配列が取り除

かれることで $G_{12}D$ が発現するようになる。このマウスにデザイナー作動薬を投与することで、表皮細胞に G_{12} シグナルを誘導することができる。表皮 $G_{12}D$ マウスにデザイナー作動薬を投与し、表皮特異的に G_{12} シグナルを誘導すると、ケラチノサイトの分化が亢進し、表皮バリア機能が向上した。

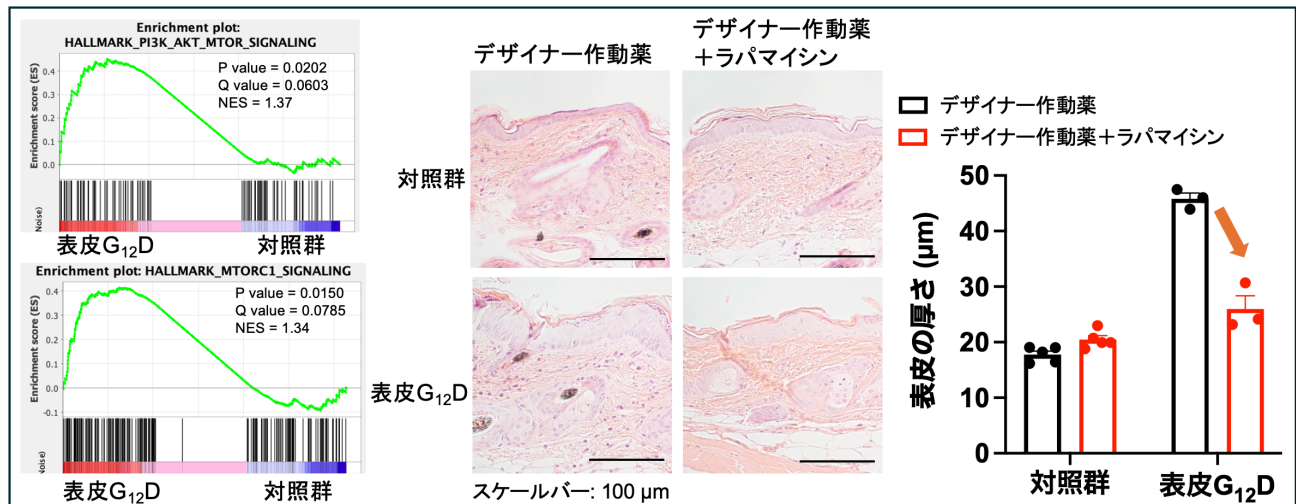


図 3：表皮 $G_{12}D$ マウスにおける mTORC1 シグナルの関与

表皮 $G_{12}D$ マウスで表皮が厚くなる仕組みを調べるために、RNA-seq 解析を行った。その結果、mTORC1 シグナル経路が表皮 $G_{12}D$ マウスで変化していた。そこで mTORC1 阻害剤であるラパマイシンを投与したところ、表皮 $G_{12}D$ マウスで認められた表皮の肥厚が有意に抑制された。このことから、表皮における G_{12} シグナルの活性化は mTORC1 シグナルを介して表皮の肥厚を引き起こすことが示された。