

ヒト表皮細胞の分化と皮膚バリア機能の調節機構を解明

—アトピー性皮膚炎の新たな治療戦略へ向けて—

概要

京都大学大学院医学研究科創薬医学講座の成宮周 特任教授（京都大学名誉教授）、タムケオ・ディーン 同特定准教授、及び住友明子 同特定研究員（研究当時、現：トロント大学薬物依存・精神衛生センター博士研究員）らの研究グループは、ヒト表皮細胞において、皮膚バリア機能・保湿機能を担う重要なタンパク質であるフィラグリンの発現を誘導する内因性物質として、生理活性脂質であるリゾホスファチジン酸（LPA）を同定しました。また、網羅的遺伝子発現解析を行い、LPAはフィラグリン遺伝子を含む皮膚バリア機能に重要な役割を果たす一群の遺伝子の発現を広範に誘導すること、この作用は Rho-Rock-SRF シグナル伝達経路を介することを明らかにしました。さらに、皮膚バリア機能低下のモデルマウスを用いて、LPA がフィラグリンの発現上昇により皮膚バリア機能・保湿機能を改善することを確認しました。これらの結果は、アトピー性皮膚炎に代表される皮膚バリア機能低下を呈する病態の治療開発に応用できることが期待されます。

近年、アトピー性皮膚炎に対し、その背景にある炎症反応の上昇を免疫抑制作用のある薬剤で低下させる治療法が開発されました。これに対し、LPA の作用はフィラグリン及び皮膚バリア機能関連分子群の発現を強力に誘導し、炎症によって障害を受けた皮膚バリア機能を改善させることで、より効果的な治療戦略となる可能性があります。

本研究成果は、2018年11月14日に米国の科学雑誌「Journal of Investigative Dermatology」に掲載されました。

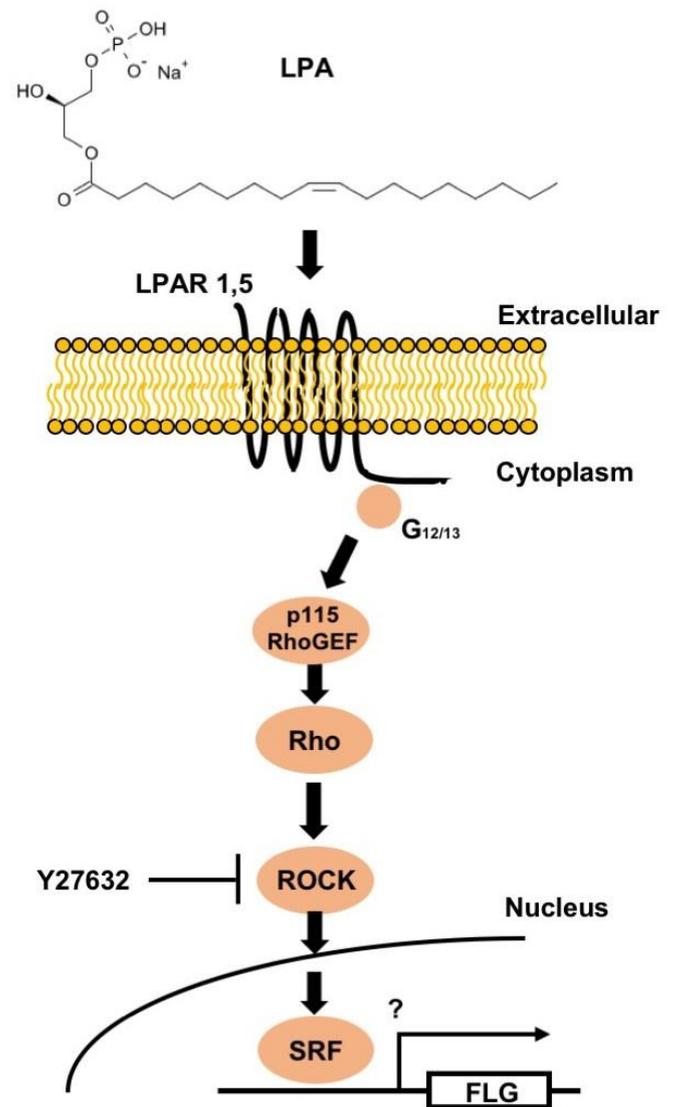


図 ヒト表皮細胞の分化におけるLPAの働く分子メカニズム（モデル）

1. 背景

皮膚の主な機能は外部環境からの病原体やアレルゲン、その他の有害物質の侵入を防ぐと共に生体内部からの水分蒸発を最小限にするバリア機能であり、フィラグリンはそのバリア機能に重要な役割を果たしています。フィラグリンは、表皮の顆粒細胞で産生される塩基性タンパク質の一種であり、ケラチンとの重合により皮膚の角質層において重要なバリア構造体を形成すると共に、角質上層において最終的にアミノ酸などの低分子まで分解されることにより皮膚の保湿機能を担うことがわかっています。

近年、フィラグリン遺伝子の変異が皮膚バリア機能の破綻をもたらしたアトピー性皮膚炎発症につながることも、また、アトピー性皮膚炎の多くの症例においてフィラグリン発現の低下が観察されることが報告され、フィラグリン発現の促進によるアトピー性皮膚炎の発症予防と治療の可能性が示唆されてきました。しかし、フィラグリンの詳細な発現制御メカニズムに関する知見は乏しく、フィラグリンの発現を活性化する内因性物質は不明でした。従って、本研究では、ヒト表皮細胞でのフィラグリン発現の発現促進物質の同定とその物質の働きの分子メカニズムの解明を試みました。

2. 研究手法・成果

私たちは最初に、ヒト新生児皮膚から採取した表皮細胞を用いて、フィラグリン遺伝子発現誘導を安定的に定量できる実験条件を確立しました。次にフィラグリン遺伝子発現に関与する内因性物質の探索を行うため、GPCR アレイを用いた細胞内シグナル伝達に関与する受容体遺伝子発現の網羅的スクリーニングを行いました。その結果、ヒト角化細胞に高発現する G タンパク共役型受容体 (GPCR) を同定し、そのうちの一つである EDG2/LPAR1 受容体のリガンド (特定の受容体に特異的に結合する物質) であるリゾホスファチジン酸 (LPA) に濃度依存的なフィラグリン遺伝子発現誘導活性を見出しました。

LPA は内在性の生理活性脂質であり全身で産生され、様々な生物学的活性を持つことが報告されていますが、生体の皮膚における機能に関しては、LPA 受容体の一つである LPAR6 を介した発毛促進機能以外はほとんど不明でした。LPA 受容体はこの他にも LPAR1~5 の合計 6 種類が同定されていますが、表皮細胞におけるフィラグリン発現に関与する LPA 受容体は明らかではありませんでした。そこで私たちは、各種 LPA 受容体の特異的アゴニスト (受容体と結合して細胞を活性化させる作動薬・刺激薬)・アンタゴニスト (受容体と結合しても細胞を活性化させない拮抗薬・遮断薬)、さらに RNAi による発現ノックダウンの手法を用いて、LPAR1 と LPAR5 の 2 種類の受容体がヒト表皮細胞における LPA 依存性のフィラグリン発現誘導に不可欠であることを見出しました。これら受容体には G12/13 タンパクが共役して下流の Rho-ROCK-SRF シグナル伝達経路を介してフィラグリン発現誘導を行うことも合わせて確認しました。

さらに、ヒト表皮細胞における LPA の機能を明らかにするため、マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った結果、LPA にはヒト表皮細胞の分化を促進する遺伝子群を広範に誘導する作用があることが明らかになりました。

最後に、皮膚バリア機能の低下した状態において LPA がフィラグリンをはじめとする角質細胞分化促進因子を誘導してバリア機能の改善を行うことができるかどうかを、マウスの皮膚バリア機能低下モデルを用いて検証しました。この結果、LPA を皮膚に塗布することにより皮膚保湿機能が改善され、バリア機能が向上することが示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

以上の結果から、LPA の機能として新たに皮膚バリア機能亢進作用があることが示されました。これは、ア

トピー性皮膚炎に代表される皮膚バリア機能低下を呈する病態の治療開発に応用できることが期待されます。

近年、アトピー性皮膚炎において炎症性サイトカインの上昇が報告され、免疫抑制作用のある薬剤（JAK 阻害剤）で炎症反応を低下させる治療法が開発されました。今回の私たちの研究では、LPA の作用はフィラグリン及び皮膚バリア機能関連分子群の発現を強力に誘導し、炎症によって障害を受けた皮膚バリア機能を改善させることがわかりました。LPA は内在性の生理活性脂質であることから、アトピー性皮膚炎その他、乾癬も含めた皮膚のバリア機能低下を呈する疾患において、副作用の少ないより効果的な治療戦略となる可能性があります。各種病態において、LPA とその下流のシグナル伝達経路がどのように変化しているかを今後詳細に解析することにより、私たちの研究成果が皮膚疾患における新たな治療法の開発の糸口となることを期待しています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学皮膚科（椛島健治教授、本田哲也講師）、京都大学 iPS 細胞研究所（渡辺亮助教）、東北大学薬学研究科（青木淳賢教授）、旭川医科大学皮膚科（山本明美教授、岸部麻里講師）による共同研究で、製薬企業との連携（AK プロジェクト）のもと、下記の機関により資金的支援を受けて、実施されました。

- 日本学術振興会(JSPS) 基盤研究 A 「皮膚バリアー制御メカニズムの分子薬理学的研究」(研究代表者: 成宮周)
- 小野医学研究財団研究奨励助成金 「皮膚バリア機能異常を特徴とするアトピー性皮膚炎におけるリゾホスファチジン酸の役割解明」(研究代表者: タムケオ ディーン)

<研究者のコメント>

本研究は、当時研究員だった住友明子さんが中心となり、乾燥肌や近年皮膚バリア機能の障害との関連性が指摘されているアトピー性皮膚炎などの新しい治療法として、リゾホスファチジン酸（LPA）が有望であることを明らかにしました。アトピー性皮膚炎は国民の約 1 割が罹患している国民病であり、今回の発見は新薬の開発の糸口となることを期待しています。

<論文タイトルと著者>

タイトル： LPA induces keratinocyte differentiation and promotes skin barrier function through the LPAR1/LPAR5-RHO-ROCK-SRF axis. (リゾホスファチジン酸（LPA）による LPAR1/LPAR5-RHO-ROCK-SRF 経路を介したヒト表皮細胞の分化及び皮膚バリア機能の促進)

著者： Sumitomo, A., Siriwach, R., Thumkeo, D., Ito, K., Nakagawa, R., Tanaka, N., Tanabe, K., Watanabe, A., Kishibe, M., Ishida-Yamamoto, A., Honda, T., Kabashima, K., Aoki, J. and Narumiya, S.

掲載誌： Journal of Investigative Dermatology