



ぜんそくとアトピー性皮膚炎の新たな治療標的を同定

～難治性アレルギー疾患治療への応用に期待～

本研究成果のポイント

- ぜんそくやアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患は免疫系の過剰応答によって引き起こされ、患者数は年々増加していますが、根治療法は確立されていません。
- 本研究グループは、ぜんそくやアトピー性皮膚炎を誘導する病原性の高い免疫細胞集団が、他の細胞に比べ脂肪酸代謝を活性化していることを発見しました。
- 脂肪酸代謝制御酵素である ACC1 を欠損するマウスや、ACC1 を阻害する薬剤を投与したマウスではぜんそくやアトピー性皮膚炎の症状が抑制されることを発見しました。
- 本発見により、免疫細胞の代謝をターゲットとしたぜんそく・アトピー性皮膚炎の新規治療薬の開発へつながることが期待されます。

かずさ DNA 研究所オミックス医科学研究室の遠藤 裕介 室長の研究グループは、千葉大学の中山 俊憲 学長の研究グループと共同で、ぜんそくやアトピー性皮膚炎などのアレルギーを引き起こす脂質代謝経路を明らかにしました。

ぜんそくやアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患は、世界的に年々患者数が増加していることが知られており、日本においても人口の約 2 人に 1 人がアレルギー疾患に罹患しているといわれています。アレルギー疾患の治療はステロイド(注 1)や抗アレルギー剤(注 2)などの対症療法が中心で、症状による負担のほか長期の通院が必要となることも多いため精神的・経済的に QOL(注 3)を低下させる原因となります。本研究グループは、脂質代謝によるヘルパー T 細胞の分化制御機構に着目し、脂肪酸代謝を制御する ACC1 という酵素が病原性 T 細胞(注 4)の産生する IL-5 や IL-3 などのサイトカイン(注 5)の産生を誘導していることを発見しました。ACC1 を欠損したマウスではぜんそくやアトピー性皮膚炎の症状が改善されること、また ACC1 の阻害剤を皮膚に塗布することでアトピー性皮膚炎症状が抑制されることがわかりました。ぜんそくでは主に好酸球を誘導する IL-5 が、皮膚では好塩基球を誘導する IL-3 の産生が ACC1 の欠損によって減少しており、これらの細胞の誘導が阻害されたため症状が改善されたと考えられます。以上のことから、病原性 T 細胞の ACC1 を人為的にコントロールすることでアレルギー性炎症を抑制し、根治治療につながると期待されます。今回の研究成果により、アレルギー疾患治療のための有効な創薬ターゲットが広がりました。

本研究の成果は、11 月 24 日午前 0 時(日本時間)に米科学誌 Journal of Experimental Medicine 誌に掲載されました。論文タイトル:“ACC1-expressing pathogenic T helper 2 cell populations facilitate lung and skin inflammation in mice”(ACC1 を発現する病原性 Th2 細胞集団はマウスの肺・皮膚炎症を促進する。)

研究グループ

- かずさDNA 研究所 先端研究開発部 オミックス医科学研究室 遠藤 裕介 室長
- 千葉大学 中山 俊憲 学長(前所属 大学院医学研究院 免疫発生学)

報道機関からのお問い合わせ窓口

かずさDNA 研究所 広報・研究推進グループ

電話 0438-52-3930

メール kdri-kouhou@kazusa.or.jp

千葉大学 亥鼻地区事務部 総務課企画係

電話 043-226-2841

メール inohana-koho@chiba-u.jp

研究の詳細

【研究の背景と経緯】

現在日本では約 2 人に 1 人の割合でなんらかのアレルギー疾患(注 6)を有しており、その割合は年々増加しています。アレルギー疾患は一度発症すると慢性化することが多いうえ、肉体的・精神的・経済的負担は非常に大きく、さらに労働や学校生活など社会活動の障害となることも少なくありません。近年様々な新薬が登場したことで治療の選択肢は増え、ぜんそくによる死者数(注 7)も 20 年前と比べると 3 割程度まで減少していますが、根治療法がなく対症療法による治療が中心であることは変わっていません。また、日本でのアレルギー疾患による医療費などの経済負担は年間 1 兆円を超える規模と言われており、大きな社会問題となっています。

これまでの研究から、アレルギー疾患では花粉やダニ、特定の食物などのアレルゲンにリンパ球の一種である T 細胞が反応し、疾患を誘導することが知られています。近年では T 細胞の中に炎症性サイトカインを特に多く産生する集団「病原性 T 細胞」が存在することが、国内外の研究グループから報告されました。また、T 細胞が炎症反応を誘導する際に細胞内の特定の代謝系が活性化することが近年の研究から明らかになりました。一方、病原性 T 細胞がどのように発生し疾患を誘導するかは未だ不明な部分が多くあります。

我々はこれまで病原性 T 細胞や脂質代謝による T 細胞の機能制御について研究を行ってきました。その研究成果を生かし、病原性 T 細胞における脂質代謝と炎症誘導能の関係について明らかにするために研究を行いました。

【研究の内容】

本研究グループは、T 細胞の活性化に伴い、脂肪酸合成が上昇することに着目し、我々が以前明らかにしたぜんそくを誘導する病原性記憶 Th2 細胞における脂肪酸代謝を調べました。病原性記憶 Th2 細胞は炎症性サイトカイン IL-33 に強く反応して多量に IL-5 を産生し、好酸球を誘導することでぜんそくを引き起こすことが知られていますが、IL-33 で病原性記憶 Th2 細胞を刺激すると多くの脂肪酸合成関連遺伝子が活性化することがわかりました。

そのうち脂肪酸合成の律速酵素であるアセチル CoA カルボキシラーゼ 1 (ACC1) を阻害する薬剤(注 8)を病原性記憶 Th2 細胞に加えたところ、IL-5 の産生が著しく減少することが明らかになりました(図 1)。また、ぜんそくモデルマウスの肺リンパ球では IL-5 を産生し IL-33 に対して反応する細胞集団が特に ACC1 を強く発現していることもわかりました。このことから、IL-5 を多量に産生する病原性 Th2 細胞は ACC1 を強く発現しており、ACC1 を阻害すると IL-5 の産生を抑制できることがわかりました。

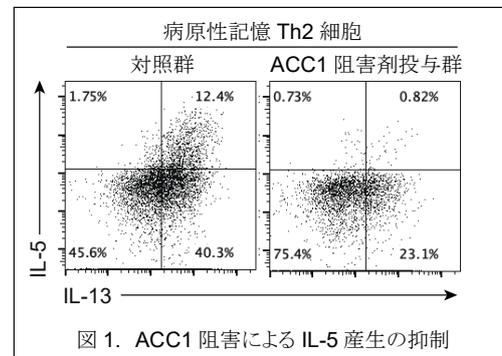


図 1. ACC1 阻害による IL-5 産生の抑制

次に ACC1 阻害による IL-5 産生の抑制がぜんそくの病態に影響を与えるかどうか明らかにするため、T 細胞の ACC1 を欠損したマウスにぜんそくを誘導して解析しました。その結果、ACC1 を欠損したマウスでは肺の T 細胞が産生する IL-5 が減少し、気管支や肺胞に存在する好酸球が減少していることがわかりました。また、肺の炎症も通常のマウス(対照群)に比べ減弱していることがわかりました(図 2)。さらに、ぜんそくを誘導した抗原に

対する血液中の IgE 抗体の値も低下し、アレルギー反応そのものが抑えられていることもわかりました(図 2)。

次に我々は、他のアレルギー疾患でも T 細胞の ACC1 を抑えることで炎症を抑制することができるのではないかと考え、ACC1 欠損マウスや ACC1 阻害薬を用いて、アトピー性皮膚炎を誘導して解析しました。予想通り、ACC1 欠損マウスや ACC1 阻害薬を塗布したマウスの皮膚炎は対照群に比べ弱くなりました(図 3)。また、活性化してまもない T 細胞から産生される IL-3 というサイトカインが ACC1 欠損によって強く抑えられていることがわかりました。IL-3 は好塩基球の誘導や活性化に必要なことが知られており、ACC1 欠損マウスでは好塩基球の活性化が抑えられていました。

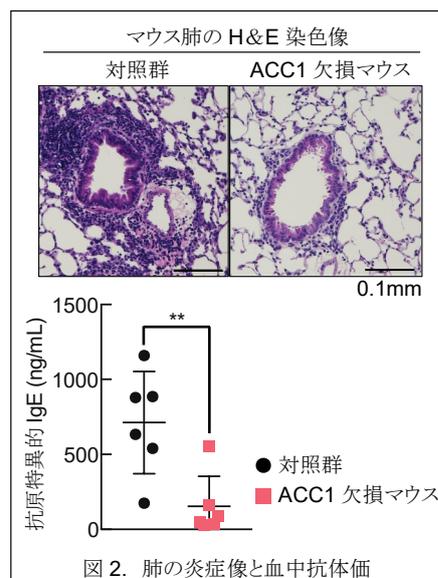


図 2. 肺の炎症像と血中抗体価

【今後の展開】

本研究結果から、ぜんそくやアトピー性皮膚炎を引き起こす T 細胞の炎症の誘導は ACC1 と密接に関係しており、ACC1 を抑えることでアレルギー性炎症を抑制できることが明らかになりました(図 4)。

今回は免疫細胞自体の脂質代謝に焦点を当てて研究を行いました。肥満によるアレルギー疾患や自己免疫疾患の悪化などが知られるように、食事などで摂取する脂質も免疫機能に影響を与え、脂質代謝全般が免疫機能を制御しています。しかし、免疫細胞の脂質代謝を標的とした治療法は、未だ臨床での応用には至っていません。

我々はこの発見をきっかけに、さらに詳細な脂質代謝による免疫機能制御のメカニズムを明らかにすることで、臨床での治療応用につなげたいと考えています。具体的には、どの脂肪酸・脂質がアレルギーの病態に関わっているかを明らかにし、より効率的にアレルギーを抑えることができる新規治療法や機能性食品を開発するなどです。さらに、脂質代謝を利用し免疫機能を高めることで、がんやウイルス感染症に有効な治療法・薬剤開発へとつながるような研究を行なっていきます。

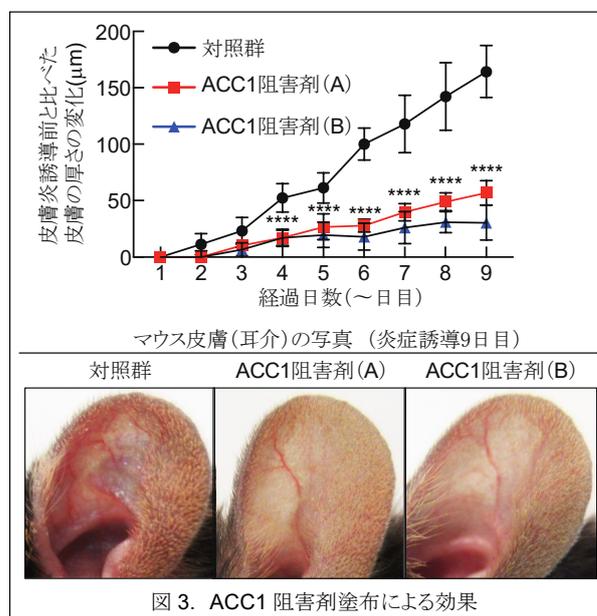


図 3. ACC1 阻害剤塗布による効果

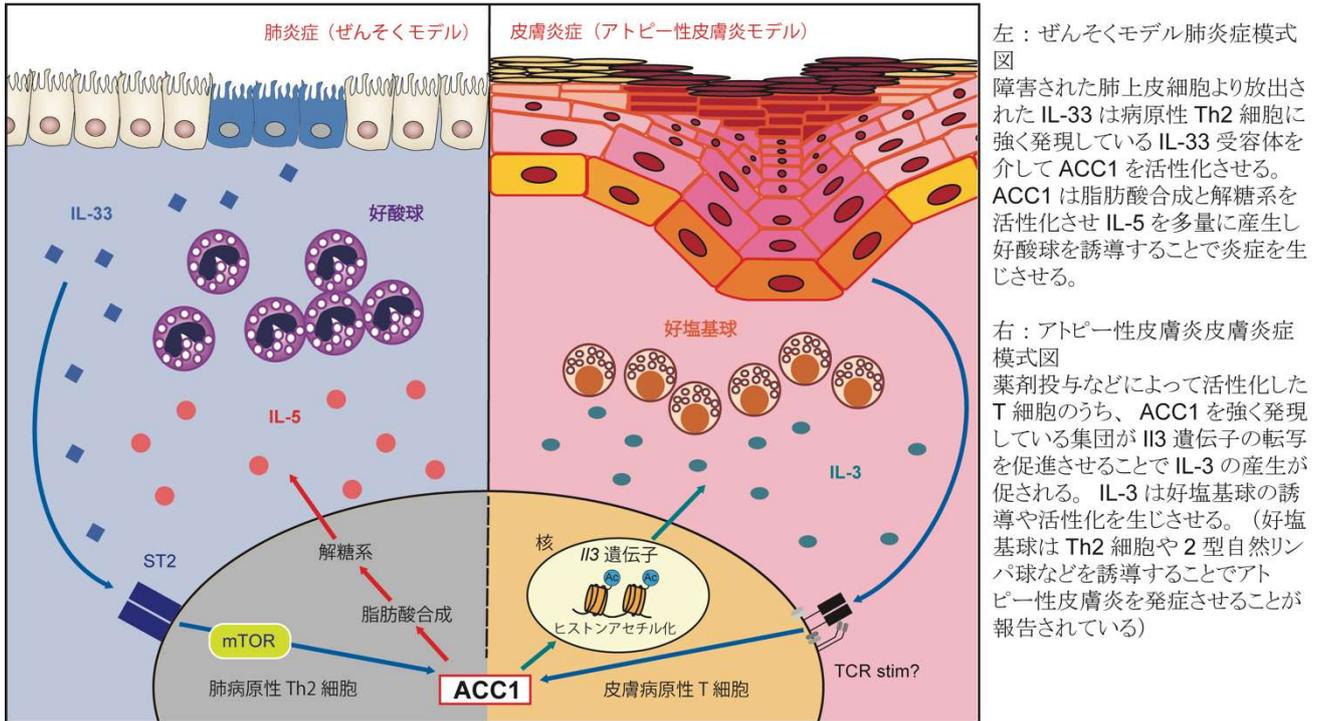


図 4. 今回の研究で明らかになったこと

【脚注、用語説明】

注 1: ステロイド

免疫反応をはじめとした様々な生理活性を調節する副腎皮質ホルモンと同等の効果がある合成薬。ぜんそくでは吸入ステロイド薬が治療の中心となっている。重度のアレルギー疾患では内服治療も行われる。非常に効果的な薬剤である一方で、使い方を誤ると副反応が出やすいため医師の指示に従って使用する必要がある。

注 2: 抗アレルギー剤

抗原抗体反応によって起こるマスト細胞からの化学伝達物質(主にヒスタミンなど)の遊離の抑制や、その受容体をブロックすることでアレルギー症状を軽減させる薬剤。

注 3: QOL

QOL=Quality Of Life (生活の質)、人間の肉体的・精神的・社会的・経済的なすべての生活を含めた生活の質を表す言葉。生きる上での満足度や幸福度を評価するための概念とされる。

注 4: 病原性 T 細胞

免疫が原因となる疾患発症時に疾患の原因とされるサイトカインを特に多量に産生する T 細胞。何らかの原因により T 細胞集団のごく一部がこのような性質を持つことでアレルギー疾患の発症につながると考えられていることから、治療のターゲットとして注目されている。

注 5: サイトカイン

様々な細胞から分泌される生理活性物質の一種。免疫細胞はサイトカインを分泌することで他の細胞の増殖や活性化、分化を誘導し外敵・異分子から身体を守る。一方で過剰に産生されたサイトカインが炎症を引き起こすことで、疾患の原因にもなる。

注 6: アレルギー疾患

免疫反応が特定の抗原に反応して過剰に応答することがアレルギーであり、どの臓器に生じるかでその症状も多岐にわたる。ぜんそく(気管支)、食物アレルギー(腸管)、アトピー性皮膚炎(皮膚)、アレルギー性結膜炎(眼)、アレルギー性鼻炎(鼻)などが主なアレルギー疾患であり、薬剤アレルギーやハチ毒アレルギーなども含まれる。

注 7: ぜんそくによる死者数

厚生労働省による人口動態調査によると、2000 年は 4473 人、2020 年は 1481 人となっている。

注 8: ACC1 を阻害する薬剤

•ACC1 阻害剤(A): CP-640186 hydrochloride

•ACC1 阻害剤(B): Rapamycin

免疫や代謝の抑制薬として知られる。阻害標的である mechanistic Target Of Rapamycin (mTOR)は様々な代謝遺伝子を制御することが知られており、Rapamycin の投与によって ACC1 を含む多くの遺伝子を抑制する。がん治療などへの応用も研究されているほか、結節性硬化症の皮膚病変に対する皮膚外用薬として実用化されている。

以上