

## IL-33-IL-31 シグナル軸によるアトピー性皮膚炎をおこす病原性 T 細胞の同定

遠藤裕介

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

### 【研究の背景】

アトピー性皮膚炎は本邦では数百万人にも及ぶと考えられている。特に 44 歳以下の活動期での患者割合が 80%を占め、QOL を慢性的に損ねる深刻な問題となっている。申請者はこれまでに気道炎症を引き起こす原因細胞の一つとして IL-5 を多量に産生する病原性 Th2 細胞 (Tpath2) を同定している (Endo et al. *Immunity*, 2011, 2015, *Trends in Immunol.* 2014, *Oncotarget*, 2016)。一方、アトピー性皮膚炎については、気道炎症と同様 Th2 型の炎症であるが、回収可能な細胞数の限界など、実験システムの困難さから疾患を引き起こす特定の T 細胞集団については明らかになっていない。

### 【目 的】

本研究では、申請者がこれまで培ってきた病原性 T 細胞研究の経験を活かし、皮膚において病態を引き起こす細胞集団について、IL-33、および IL-31 レポーターマウスを用いて同定することを第一目標とする。また、申請者が有するオミックス解析インフラを最大限に活用し、病原性 T 細胞集団の性質について解明することで、その制御法の探索を行う。

### 【方 法】

以下に示す研究項目 A-C を達成し、アトピー性皮膚炎における病原性 T 細胞を同定し、オミックス手法を用いてその性質を解明する。

研究項目 A. IL-31 レポーターマウスを用いたかゆみ誘導性 T 細胞の同定  
アトピー性皮膚炎マウスにおいて、IL-31 を産生する T 細胞を検出する。

研究項目 B. オミックスプロファイリングによる IL-31 産生 T 細胞の性質解明

項目 A で検出される IL-31 産生かゆみ誘導性 T 細胞の性質について、RNA-seq・プロテオーム解析等のオミックス手法を用いて解明する。オミックスデータを統計解析し、IL-31 産生 T 細胞特異的な経路については、その機能への影響について検討を行う。

研究項目 C. アトピー性皮膚炎における IL-33 産生環境細胞の同定

我々が樹立した IL-33 レポーターマウスを用いて、皮膚組織において IL-33 を産生する環境細胞を同定する。

### 【結 果】

我々が樹立した IL-31-iRFP670 マウスを用いて、アトピー性皮膚炎マウスにおける IL-31 産生 T 細胞を同定することに成功した。サイトカインプロファイルについて解析を進めたところ、IL-31 産生 T 細胞は IL-4 や IL-13 を共産生するだけでなく、好塩基球の活性化およびアトピー性皮膚炎病態とも関連の深い IL-3 を強く産生することが明らかとなった。また、IL-31 産

生 T 細胞を用いた RNA-seq 解析を行い、DAVID バイオインフォマティクスに基づくパスウェイ解析を行ったところ、これらの細胞集団は脂質合成に関連する遺伝子群が集積することが示された。実際に脂肪酸合成の律速酵素である ACC1 の薬剤阻害、もしくは T 細胞特異的欠損マウスを用いて IL-31 産生の作用について検討を行ったところ、IL-31 だけでなく IL-3 の著しい抑制作用が認められた。さらに、ACC1 欠損マウスを用いてアトピー性皮膚炎マウスモデルを行ったところ、アトピー性皮膚炎病態および搔破行動の改善が認められた。

## 【考 察】

IL-31 産生 T 細胞の同定に成功したが、依然として以下に示す課題が残されている。

- (1) アトピー性皮膚炎における IL-31 産生 T 細胞集団の特異的マーカーの同定
- (2) 脂質代謝経路が制御する IL-31 および IL-3 産生の分子作用点メカニズムの解明
- (3) アトピー性皮膚炎病態における IL-33 と IL-31 産生 T 細胞との因果関係の解明

これらの課題についてはオミックス解析、および IL-33 レポーターマウスなどを用いて解明し、できるだけ早く論文投稿を行う予定である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

今回の研究で、これまで我々が同定してきた気道における病原性 T 細胞に加えて、アトピー性皮膚炎病態をひきおこす病原性 T 細胞集団を同定することができた。今後、この細胞集団の特異的マーカーおよび細胞特性を明らかにすることで、この IL-31 病原性 T 細胞集団をターゲットとしたアトピー治療への応用、特にアトピー患者の QOL 低下のもととなるかゆみを大幅に軽減することに期待される。

## 【参考・引用文献】

- 1) Endo Y, and Nakayama T. Pathogenic Th2 (Tpath2) cells in airway inflammation. *Oncotarget*. 6:32303-32304 (2015).
- 2) Endo Y, Hirahara K, Iinuma T, Shinoda K, Tumes DJ, Asou HK, Matsugae N, Obata-Ninomiya K, Yamamoto H, Motohashi S, Oboki K, Nakae S, Saito H, Okamoto Y, and Nakayama T. The Interleukin-33-p38 kinase axis confers memory T helper 2 cell pathogenicity in the airway. *Immunity* 42:294-308 (2015).
- 3) Endo Y, Hirahara K, Yagi R, Tumes DJ, and Nakayama T. Pathogenic memory type Th2 cells in allergic inflammation. *Trends Immunol*. 35:69-78 (2014).
- 4) Endo Y, Iwamura C, Kuwahara M, Suzuki A, Sugaya K, Tumes DJ, Tokoyoda K, Hosokawa H, Yamashita M, and Nakayama T. Eomesodermin controls interleukin-5 production in memory T helper 2 cells through inhibition of activity of the transcription factor GATA3. *Immunity*. 35:733-745 (2011).