

アトピー性皮膚炎の病因を探る。

研究分担者 関川 巖（順天堂大学大学院医学研究科 膠原病・リウマチ内科学講座、環境医学研究所）

アトピー性皮膚炎について

アトピー性皮膚炎の患者さんは、推計で45万6千人（2014年・厚生労働省の調査）。ぜんそくや食物アレルギーなども同時に持っている人も多く、その原因には、遺伝的な素因に加え乾燥肌などによる皮膚バリアの破綻などが挙げられています。私たちのからだは、皮膚のバリアを通過した異物（抗原）に対してIgEというタンパク質（抗体）を作り取り除こうとしますが、この反応が異常に強く起こりかゆみ誘因物質（ヒスタミンなど）が多量に産生されアトピー性皮膚炎が起こると考えられています。

研究の成果

それでは、皮膚のバリアを通過した異物に対する過剰な反応はなぜ起こるのでしょうか？からだの中のリンパ球では、遺伝子DNAからメッセージRNAが転写されそれをもとにタンパク質が作られます。このDNAからタンパク質を形成する過程は、様々な調節因子の働きによってタンパク質の過剰産生を抑えるように調整されています。

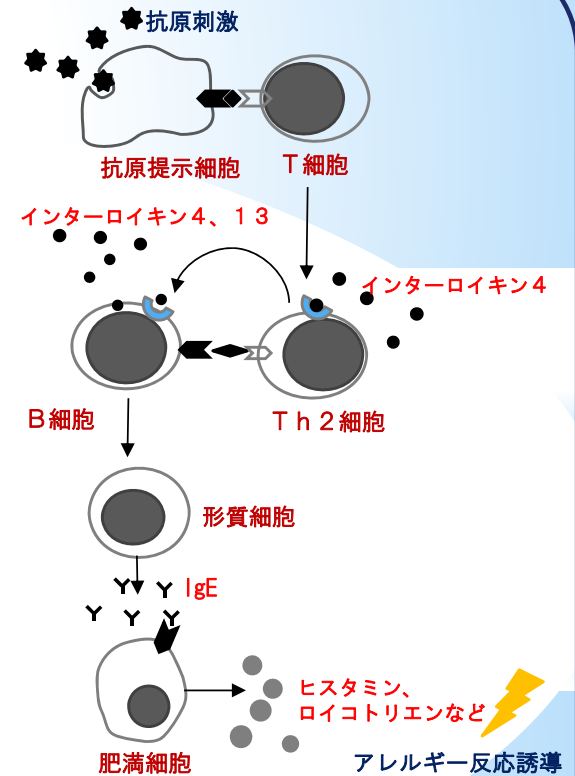
私たちの研究では、アトピー性皮膚炎患者さんでは、この調節因子のひとつであるDNAメチルトランスフェラーゼ1（DNMT1）が少ないために、メッセージRNAからタンパク質の形成過程の調節が正常に働かず、抗原刺激に対して過剰な反応を示しインターロイキン4や13などの細胞刺激因子が多量に産生され、その結果IgE産生が進んでしまい、かゆみ誘因物質が多量に産生されアトピー性皮膚炎になる、ことが示されています（右図を参照）。

将来の治療法への展望

最近このDNMT1の低下は、マイクロRNAというある種のRNAの働きによってコントロールされていることもわかってきました。こうしたマイクロRNAを抑えてDNMT1の働きを上昇させることは、抗原刺激に対する過剰反応を抑えることによるアトピー性疾患の根本からの治療法のひとつになるかもしれません。

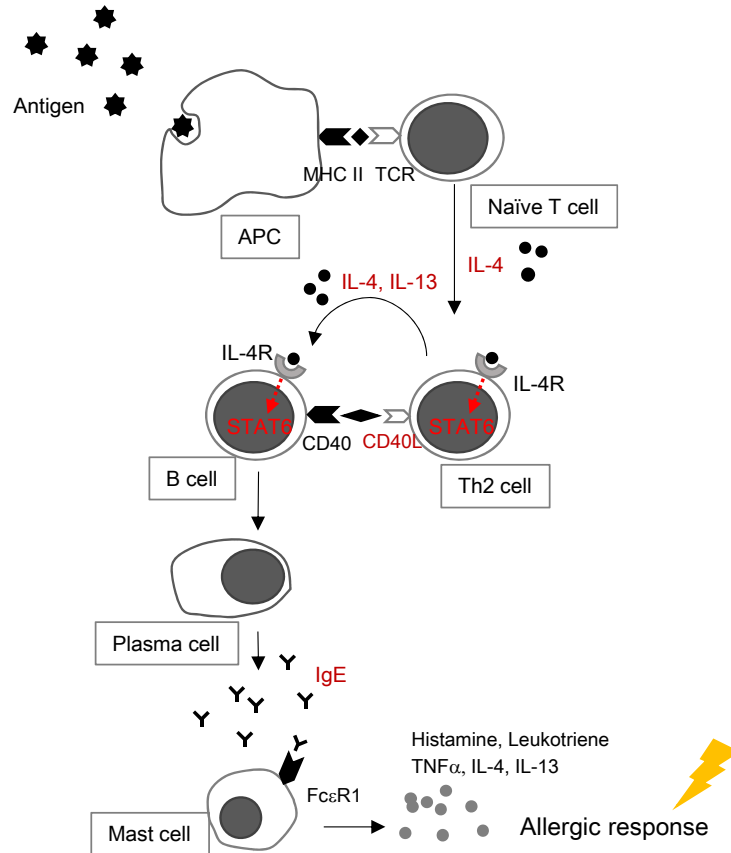
このように私たちは、アトピー性皮膚炎の患者さんからの検体や動物モデルなどを用いて、アトピー性皮膚炎の病因の解明や根本的な治療法の可能性を追求しています。

抗原刺激後のアトピー性反応の流れ



抗原刺激に対し、抗原提示細胞やT細胞、B細胞などのリンパ球が反応し、IgEやかゆみ物質であるヒスタミンなどを産生する。アトピー性皮膚炎患者では、細胞内のDNMT1が低下しているためにこうした抗原刺激に対して過剰に反応し、アレルギー反応が増強される。

アトピー性皮膚炎におけるDNMT1と負の相関関係にある発現遺伝子群 (IgE関連遺伝子) の役割



IL-13	↑
STAT6	↑
CD40LG	↑
IL-4	↑
IL-21	↓
ESR2	
TNFSF8	
IGHE (IgE)	↑
CD70	

マイクロアレイ法による
遺伝子発現の検索結果