

ダニによるアトピー性皮膚炎を抑制する分子の発見

研究成果のポイント

1. アトピー性皮膚炎を自然発症するマウスの原因遺伝子として、Clec10a（ヒトではAsgr1）を発見しました。
2. Clec10a は皮膚のマクロファージに発現し、ダニによるアトピー性皮膚炎を抑制することを明らかにしました。
3. Clec10a と結合するダニの成分がムチン様分子^{注1)}であることを同定し、これを塗布すると、アトピー性皮膚炎が軽快することを示しました。

国立大学法人筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 渋谷彰教授と医学医療系 金丸和正助教らは、産業技術総合研究所 館野浩章上級主任研究員と共同で、ダニが引き起こすアトピー性皮膚炎を抑制する分子を世界で初めて発見しました。

我が国でのアトピー性皮膚炎の患者数は、およそ50万人と推定されていますが、その数は年々増加し、25年前と比べると倍増しています。特に小児においては、10%以上がアトピー性皮膚炎に罹患しているとされています。アトピー性皮膚炎を含めた通年性アレルギー性疾患の原因として、ダニがおよそ8割を占めるとされていますが、ダニによるアトピー性皮膚炎の発症のメカニズムは不明の点も多く、また従来薬剤では効果がない難治性患者も数多くいます。

本研究では、ダニによるアトピー性皮膚炎を自然発症するNC/Ngaと呼ばれるマウスのゲノム遺伝子を解析し、7万個余りの遺伝子変異を見出しました。さらに、その中から皮膚のマクロファージに発現するClec10a（ヒトではAsgr1）という遺伝子の変異が、ダニによるアトピー性皮膚炎の原因遺伝子であることを突き止めました。そこで、Clec10aを欠損するマウスを解析したところ、このマウスは、野生型マウスと比べて、ダニによるアトピー性皮膚炎が発症しやすいことから、Clec10aがダニによるアトピー性皮膚炎を抑制することが明らかになりました。驚くべきことに、ダニの成分には、アトピー性皮膚炎を誘導する分子の他に、Clec10aと結合するムチン様分子が含まれており、これをダニから抽出し、アトピー性皮膚炎に直接塗布すると、症状が軽快することがわかりました。

以上の結果から、ダニが原因となるアトピー性皮膚炎の新しい治療薬の開発が可能となり、従来薬剤で効果がなかった患者にも、新たな治療薬の選択肢を提供できることが期待されます。

本研究成果は、2019年12月6日付で米国科学誌「Science Immunology」のオンライン速報版で公開されました。

研究の背景

我が国でのアトピー性皮膚炎の患者数は、およそ50万人と推定されていますが、その数は年々増加し、25年前と比べると倍増しています。特に小児においては、10%以上がアトピー性皮膚炎に罹患しているとされています。アトピー性皮膚炎を含めた通年性アレルギー性疾患の原因として、ダニがおよそ8割を占めるとされています。しかし、ダニによるアトピー性皮膚炎の発症のメカニズムは充分解明されていません。

アトピー性皮膚炎の治療には、副腎皮質ホルモン（ステロイド）の外用や内服、また免疫抑制剤等が使われています。しかしながら、免疫抑制による感染症や局所の皮膚萎縮などの副作用があることや、これらの薬剤が効かない難治性アトピー性皮膚炎の患者が数多くいることが大きな問題となっており、副作用が少なく、より効果的な治療法の開発が待たれています。

研究内容と成果

NC/Ngaマウスは、通常環境下で、アトピー性皮膚炎を自然発症することが知られている、我が国で樹立された近郊系マウス^{注2)}です（図1A）。また、病原体フリーの環境下でハウスダストマイト(チリダニ)抽出液（HDM）を皮膚に塗布すると、他マウス系統に比べて皮膚炎が著明に悪化することが知られています。しかし、NC/Ngaマウスのアトピー性皮膚炎の発症機構は、長らく謎でした。

本研究グループは、NC/Ngaマウスの全エクソーム遺伝子解析^{注3)}を行い、7万個余りの遺伝子変異を見出しました。またその中から、皮膚のマクロファージに発現するClec10a（ヒトではAsgr1）という遺伝子の変異が、ダニによるアトピー性皮膚炎発症の原因遺伝子であることを突き止めました（図1B, C）。

Clec10aを欠損するマウスを解析したところ、このマウスは、野生型マウスと比べて、ダニによるアトピー性皮膚炎が発症しやすいことから、Clec10aがダニによるアトピー性皮膚炎を抑制することが明らかになりました（図2）。

驚くべきことに、ダニの成分には、アトピー性皮膚炎を誘導する分子の他に、Clec10aと結合するムチン様分子が存在しており、これをダニから抽出し、アトピー性皮膚炎に直接塗布すると、症状が軽快することを見出しました（図3）。

さらに詳細な解析を行い、ダニにはアトピー性皮膚炎を誘導する分子として、LPS（エンドトキシン）と、これを抑制するムチン様分子が含まれており、LPSが皮膚のマクロファージを活性化し、アトピー症状を引き起こすのに対して、ムチン様分子がClec10a(Asgr1)を介して、これを抑制していることがわかりました（図4）。

今後の展開

Clec10a (Asgr1)が結合するムチン様分子は、これまでにない新しいコンセプトのアトピー性皮膚炎の治療薬として有望です。今後、最も効果的なムチン様分子をスクリーニングし、これを製剤化することで、従来の薬剤で効果がなかった患者にも、新たな治療薬の選択肢を提供できることが期待されます。

参考図

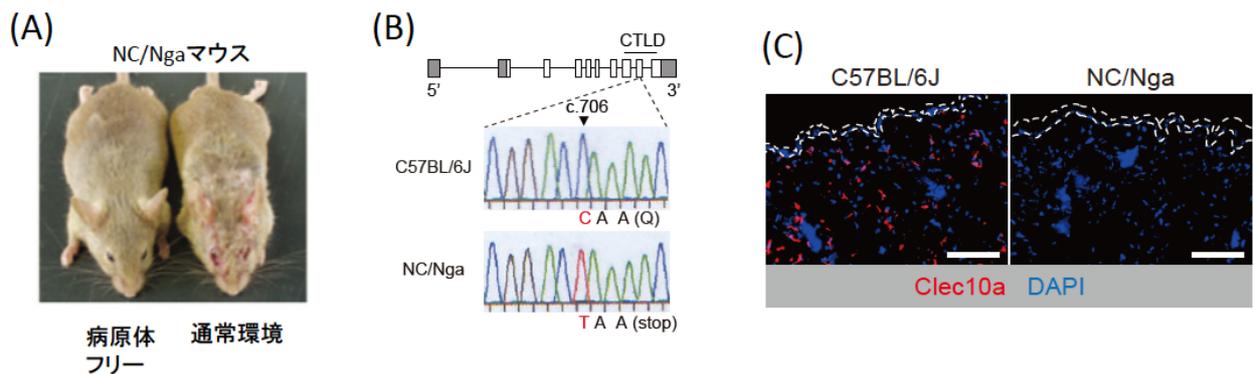


図 1. NC/Nga マウスのアトピー性皮膚炎の原因遺伝子

- (A) NC/Nga マウスは、病原体フリーの環境下では正常であるが、通常環境下ではアトピー性皮膚炎を自然発症する。
- (B) NC/Nga マウスにおいて Clec10a をコードする遺伝子の変異を認めた (C57BL/6J マウスの遺伝子を対照とした)。
- (C) C/Nga マウスの皮膚のマクロファージでは Clec10a (赤のシグナル) を発現していなかった (C57BL/6J マウスを対照とした)。

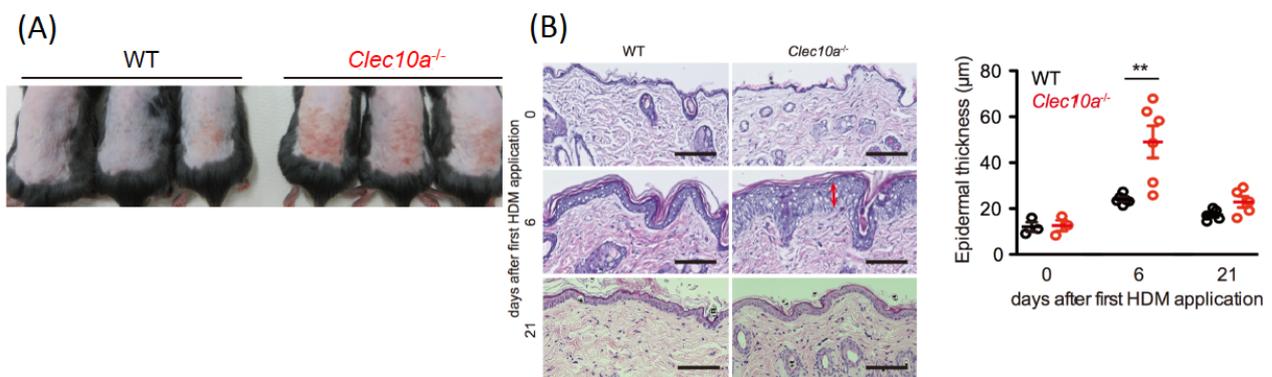
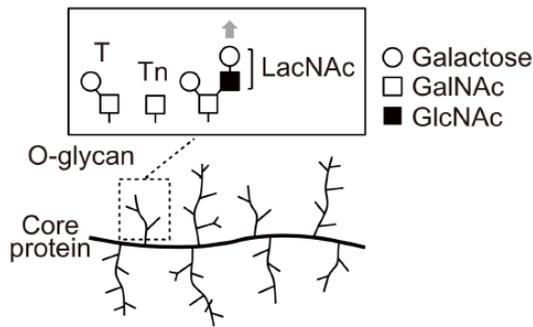


図 2. チリダニ抽出液塗布後の観察結果

- (A) 野生型マウス(WT)と Clec10a 遺伝子欠損マウス(Clec10a^{-/-})の皮膚に、ハウスダストマイト(チリダニ)抽出液 (HDM) を塗布し、6 日後に皮膚を観察したところ、WT ではわずかな皮膚の炎症が見られたのみであったが、Clec10a^{-/-}では強い炎症が観察された。
- (B) 同様に、塗布 6 日後には、Clec10a^{-/-}で表皮の強い肥厚が見られたが、WT では軽度であった。

(A)



(B)

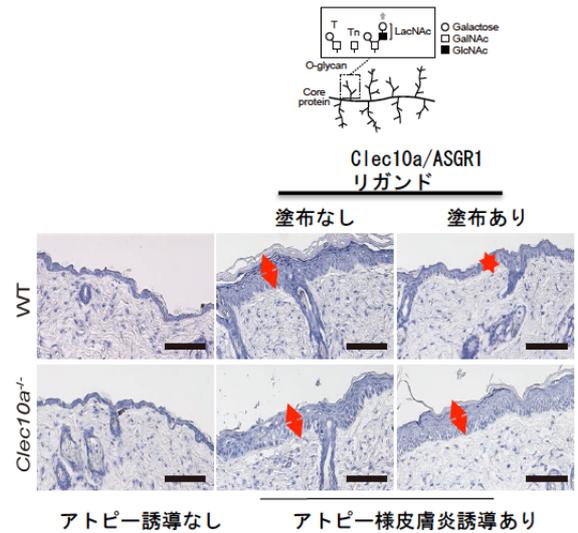


図 3. Clec10a が結合するムチン様分子がアトピー性皮膚炎を改善する

(A) ハウスダストマイト(チリダニ)抽出液 (HDM) から、Clec10a が結合する分子として、ムチン様分子を同定した。

(B) 抽出したムチン様分子を、アトピー性皮膚炎を誘導した野生型マウス (WT) に塗布すると、表皮の肥厚が軽減した。しかし、Clec10a 遺伝子欠損マウス(Clec10a^{-/-})の皮膚では変化がなかった。以上の結果から、ムチン様分子が Clec10a を介して、アトピー性皮膚炎を抑制したことが明らかとなった。

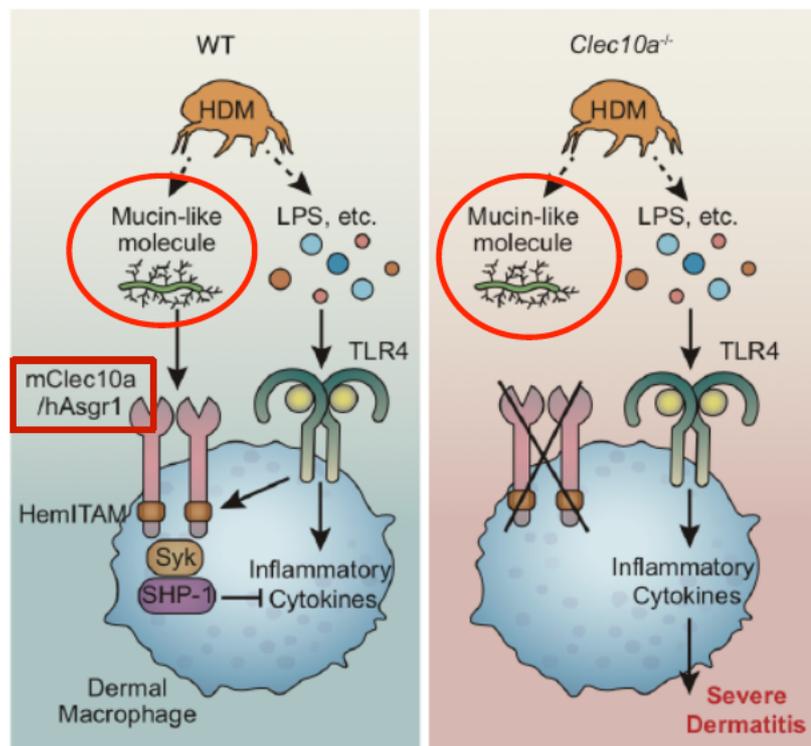


図 4. 本研究のまとめ

野生型マウス(WT)では、ダニの成分である LPS (エンドトキシン) が皮膚のマクロファージを刺激し、アトピー性皮膚炎を誘導するのに対し、別のダニの成分であるムチン様分子が Clec10a(Asgr1)を介して、これを抑制している (左)。NC/Nga マウスや Clec10 遺伝子欠損マウス(Clec10a^{-/-})では、Clec10a の発現がないために、LPS の刺激に対する抑制が効かず、アトピー性皮膚炎の症状が強く起きる (右)。

用語解説

注1) ムチン様分子

分子量 100 万～1000 万の、糖を多量に含む大分子量の糖タンパク質（粘液糖タンパク質）の総称。

注2) 近交系マウス

実験動物において個体差を少なくするために用いられる。近親交配を 20 世代以上繰り返しているために、遺伝的にはほぼ同一の個体。

注3) 全エクソーム解析

全ゲノムのうちタンパク質をコードする全てのエクソン領域（エクソーム）のみを抽出し、次世代シーケンサーを用いて解読する技術。

掲載論文

【題名】 Clec10a regulates mite-induced dermatitis.

(Clec10a はダニによる皮膚炎を抑制する)

【著者名】 Kazumasa Kanemaru, Emiko Noguchi, Satoko Tahara-Hanaoka, Seiya Mizuno, Hiroaki Tateno, Kaori Denda-Nagai, Tatsuro Irimura, Hiroshi Matsuda, Fumihiko Sugiyama, Satoru Takahashi, Kazuko Shibuya, Akira Shibuya

【掲載誌】 Science Immunology

問合わせ先

渋谷 彰 (シブヤ アキラ)

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター、革新的創薬開発研究センター、医学医療系 教授