

【報道解禁】

日本時間:1月10日(火)記者会見終了後



Press Release

令和 5年 1月 6日

報道機関 各位

アトピー性皮膚炎の痒みの原因解明とその治療薬発見

■ 概要

アトピー性皮膚炎は強い痒みを示すことが特徴であり、痒みは日常生活において大きな支障となるとともにアトピー性皮膚炎の悪化の原因ともなるため、その原因の解明と治療薬の開発が緊急の課題となっている。富山大学と佐賀大学の研究グループは、強い痒みを示すアトピー性皮膚炎モデルマウス（FADS マウス）を数年前に開発し、アトピー性皮膚炎における痒みの原因の探究を可能とした。今回、アトピー性皮膚炎患者の皮膚組織で作られるペリオスチンが、知覚神経に作用して痒みを引き起こすとともに、その阻害剤が痒みを著明に改善することを、FADS マウスを用いて見出した。具体的には、FADS マウスにおいてペリオスチン遺伝子を生まれつき欠損させると、著明に痒みが改善するとともに、ペリオスチン阻害剤（CP4715）をFADS マウスに投与すると痒みが改善した。今後、CP4715 をアトピー性皮膚炎の痒みに対する治療薬として開発することにより、痒みで苦しんでいるアトピー性皮膚炎患者にとって福音となると考えられる。

については、以下のとおり記者会見を開催しますので、取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

【日時】 2023年1月10日(火) 13:30～ 開場・受付開始
14:00～14:45 記者会見

【場所】 国立大学法人富山大学 附属病院 2階 カンファレンスルーム2
(〒930-0194 富山市杉谷 2630 番地)

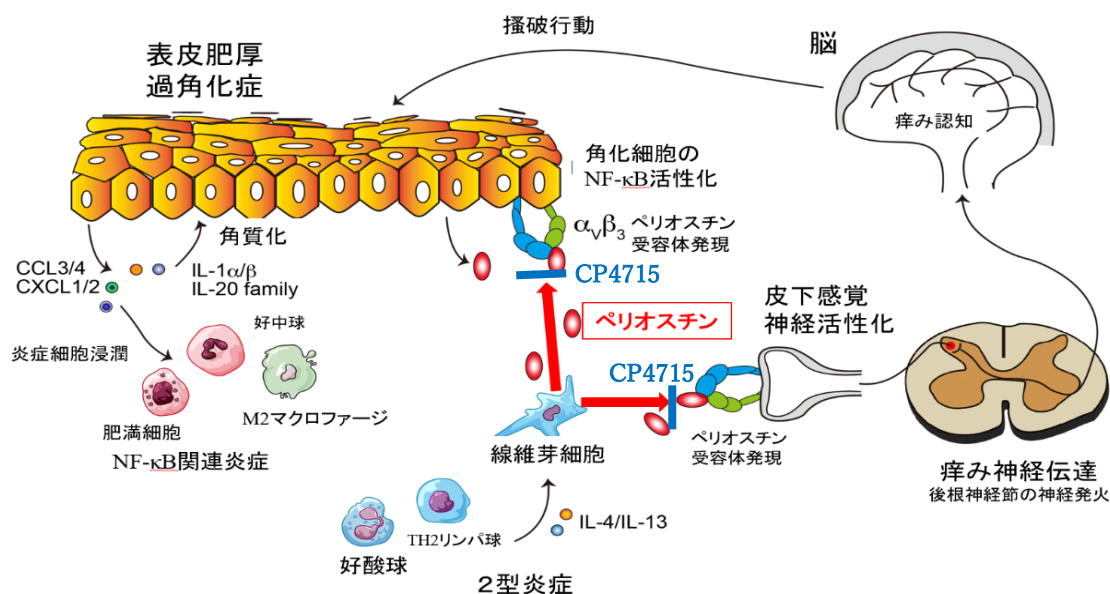
【出席者】 国立大学法人富山大学 理事・副学長(研究担当) 北島 勲
国立大学法人富山大学
学術研究部 薬学・和漢系 応用薬理学教室 准教授 歌 大介

〈以下オンラインにて、出席〉

国立大学法人佐賀大学
医学部分子生命科学講座 分子医化学分野 教授 出原 賢治
国立大学法人佐賀大学
医学部分子生命科学講座 分子医化学分野 准教授 布村 聡

【本発表資料の配信元】富山大学総務部総務課広報・基金室 (TEL)076-445-6028 (FAX)076-445-6063

【今回明らかになったアトピー性皮膚炎に対するペリオスチンの役割と CP4715 作用機序】
 皮下線維芽細胞で過剰産生されたペリオスチンは、角化細胞の NF- κ B 活性化を介した炎症反応亢進と感覚神経活性化を介した痒みを増強する。ペリオスチン阻害薬 CP4715 は、ペリオスチン受容体 $\alpha_v\beta_3$ に作用して皮膚炎症と痒み反応を抑制する作用を有する。



■ 研究の背景

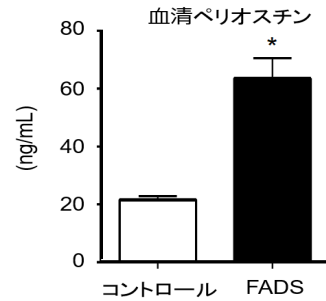
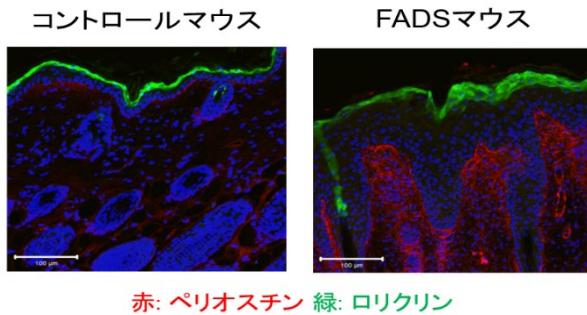
アトピー性皮膚炎は、増悪と軽快を繰り返す痒みの強い湿疹を主な病変とする疾患で、ステロイド外用薬、免疫抑制外用薬が長く治療に利用されているが、最近では分子標的薬が登場し治療が進歩してきている。しかし、アトピー性皮膚炎の強い痒みに対する原因は未解決でその治療薬が望まれている。

アトピー性皮膚炎は強い炎症反応を生じるが、炎症に関わる免疫機能と痒みを感知する神経機能はどのような相互作用があるのか解明することが、痒みの治療薬開発に重要なポイントとなる。

富山大学医学部 北島らの教室は、ヒトのアトピー性皮膚炎に非常によく似た病態（顔面に皮膚炎と強い痒み反応を示す）モデルマウスを開発していた。佐賀大学医学部 出原らの教室は、ペリオスチンという物質がアトピー性皮膚炎発症に重要な役割を担っていることを発見していた。さらに、富山大学薬学部 歌は、痛みや痒みの神経機能を解析する技術を有していた。今回の成果は3者の共同研究によるものである。

■ 研究の内容・成果

1) FADS マウスは皮膚炎病巣部位と血液中ペリオスチンが過剰に産生されている。

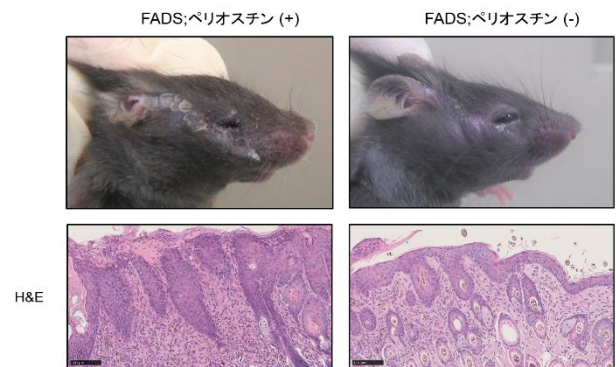


FADS マウスで認められるアトピー性皮膚炎は皮下組織の炎症が強く、ペリオスチン（赤色）は過剰に発現している。ロリクリン（緑色）は表皮を示す

血液中のペリオスチンが FADS マウスでは有意に増加している

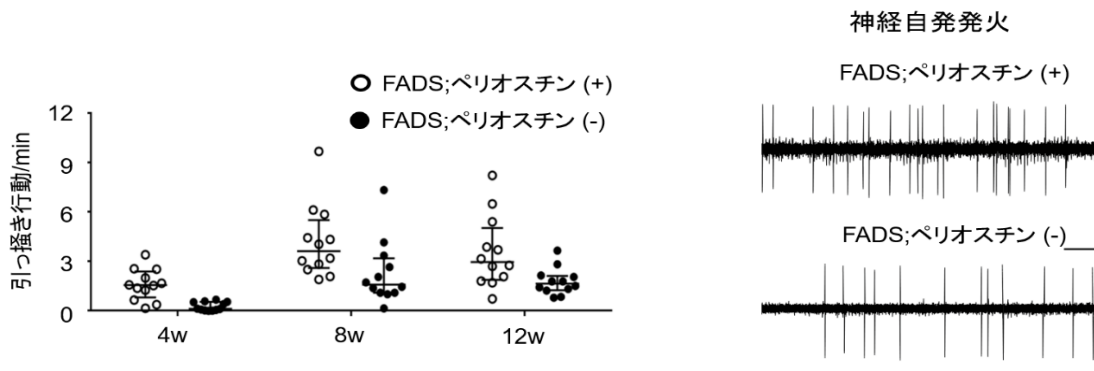
2) ペリオスチンは、FADS マウスにおける湿疹の増悪に重要である。

FADS マウスにペリオスチンを遺伝学的に欠損させたペリオスチン欠損マウスを交配させた FADS ; ペリオスチン (-) マウスを作成した。ペリオスチンを有する FADS マウスと比べて明らかに FADS ; ペリオスチン (-) マウスは顔の湿疹増悪が改善されていた。皮膚組織においても皮下組織の増生が抑制され、炎症細胞の浸潤も抑制されていた。

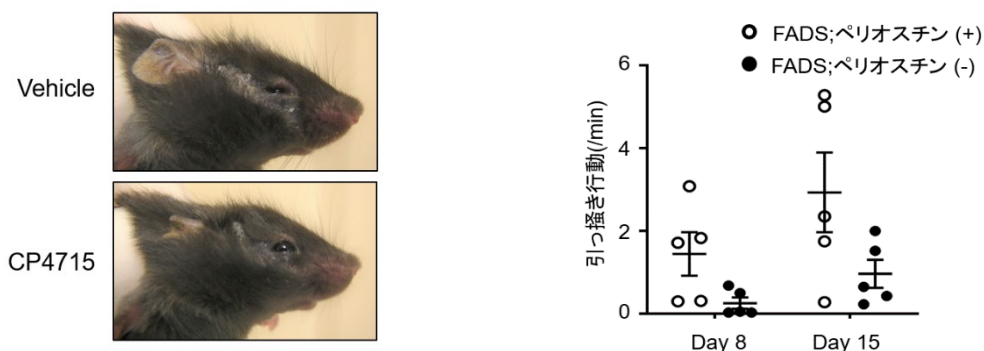


3) ペリオスチンは、FADS マウスにおける痒み発症に重要である。

FADS マウスは、生後4週目頃より顔の湿疹部位を激しく掻き始め、生後4カ月経過後も引っ掻き行動はさらに激しくなる。しかし、ペリオスチン遺伝子を欠損させた FADS マウス FADS ; ペリオスチン (-) マウスは、生後4週目では顔の引っ掻き行動は非常に少なく、生後4カ月経ても痒みに対する行動は顕著に抑えられていた。痒み反応に対する神経電気信号もペリオスチンを欠損させると抑制されていた。



- 4) ペリオスチン阻害剤 (CP4715) は、FADS マウスにおける炎症と痒みを軽減する。
 ペリオスチンの阻害薬 (CP4715) を FADS マウス腹腔内に注射すると、FADS ; ペリオスチン (-) マウスに認められたように顔面湿疹が改善され、引っ掻き行動も改善された。



■ 今後の展開

アトピー性皮膚炎において2型炎症と異なる炎症反応 (NF- κ B 関連炎症等) はどのようにして起こり、どのようにして制御すればよいか。その手掛かりがペリオスチンにあると考えている。

アトピー性皮膚炎に対する CP4715 の効果については現在特許申請中で、今後、CP4715 をアトピー性皮膚炎の治療薬として開発を推進予定である。CP4715 については製薬企業が薬剤として開発を進めた化合物であり、安全性についてはある程度確認済みであり、その情報を活かして開発期間の短縮が可能と思われる。

【用語解説】

・ FADS マウス :

富山大学医学部 北島らが NF- κ B シグナル伝達に関わる遺伝子 IKK2 を Nestin 発現細胞に特異的に欠失させたマウスを作成した。本マウスは、佐賀大学出原、布村が解析しヒトのアトピー性皮膚炎に近似し激しい痒み行動を呈することが明らかにされ、Facial Atopic Dermatitis with Scratching mouse の頭文字を取り、FADS マウスと命名された。

・ ペリオスチン :

ペリオスチンは、正常組織や腫瘍間質中の線維芽細胞によって発現される細胞外マトリックスの構成要素である。 α V β 3 および α V β 5 のインテグリンのリガンドとして機能して上皮細胞の接着や遊走を支える機能を有する。佐賀大学出原らは、アトピー性皮膚炎発症にペリオスチンが関与することを明らかにしている。

・ CP4715 :

CP4715 は、糖タンパク (GP) IIbIIIa レセプター、細胞接着分子であるインテグリン α v β 3 の両方に拮抗する作用を有し、ペリオスチン阻害剤として利用できる。明治製菓株式会社が創製した。

【論文詳細】

論文名：

Periostin activates distinct modules of inflammation and itching downstream of the type 2 inflammation pathway.

著者：

Satoshi Nunomura, Daisuke Uta, Isao Kitajima, Yasuhiro Nanri, Kosuke Matsuda, Naoko Ejiri, Midori Kitajima, Hitoshi Ikemitsu, Misaki Koga, Sayaka Yamamoto, Yuko Honda, Hironobu Takedomi, Tsugunobu Andoh, Simon J. Conway, Kenji Izuhara

掲載誌：

Cell Reports

(日本時間 2023 年 1 月 7 日午前 1 時オンライン版で公開)

【主たる研究組織】

富山大学学術研究部医学系	分子病態検査学講座	北島 勲
富山大学学術研究部薬学・和漢系	応用薬理学教室	歌 大介
佐賀大学医学部 分子生命科学講座	分子医化学分野	出原 賢治 (研究代表)
佐賀大学医学部 分子生命科学講座	分子医化学分野	布村 聡

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学

理事・副学長 北島 勲

TEL : 076-445-6116 Email : kitajima@med.u-toyama.ac.jp

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 応用薬理学教室

准教授 歌 大介

TEL : 076-434-7511 Email : daicarp@pha.u-toyama.ac.jp

【本記者会見に関する問い合わせ先】

富山大学 総務部 総務課 広報・基金室

TEL : 076-445-6028 Email : kouhou@u-toyama.ac.jp