

資料提供

月日(曜日)	担当部署	電話	担当者
12月17日(火)	薬学部・薬学科	088-602-8593	深田 俊幸

報道関係者各位

アトピー性皮膚炎に関わる新たな分子を発見

徳島文理大学(学長 田村禎通)の研究グループは、ヒト臨床検体を用いた研究から、アトピー性皮膚炎に亜鉛を運搬する分子が関与することを世界で初めて明らかにしました。これは、深田俊幸(徳島文理大学薬学部 教授)と佐野栄紀(高知大学医学部 教授)等を中心とする共同研究グループ^[1]による研究成果です。

亜鉛は、私たちの生命活動に必要な元素です。体内の亜鉛の量は、亜鉛の運搬分子である亜鉛トランスポーター^[2]によって厳密に制御されていますが、体内の亜鉛量が減少すると、皮膚炎をはじめとする様々な症状が現れます^[3]。私たちの研究グループは、遺伝子改変マウスを用いた実験で亜鉛トランスポーターZIP10が皮膚のバリア機能^[4]に必要であることを発見し、2017年に発表しました^[5]。皮膚のバリア機能は、皮膚からの水分の蒸散や外来成分の侵入を防ぐ重要な役割を担っており、その喪失はアトピー性皮膚炎をはじめとする様々な皮膚疾患で見られますが、アトピー性皮膚炎への亜鉛トランスポーターの関与は明らかではありませんでした。そこで研究グループは、アトピー性皮膚炎患者の皮膚病変部におけるZIP10の発現量を調査しました。その結果、検査した全てのアトピー性皮膚炎患者の皮膚病変部において、ZIP10の発現量が著明に減少していることを確認しました。すなわち、ZIP10の発現や機能の低下がアトピー性皮膚炎の発症や病変に関わっていることを示しています。

今回の成果は、ZIP10がアトピー性皮膚炎に関与する新しい分子であることを示唆しています。今後の研究において、ZIP10の発現や機能を亢進する薬剤が開発され、アトピー性皮膚炎の新しい治療方法が確立されることが期待されます。

本成果は、『The Journal of Dermatology』の電子版において、日本時間の12月26日に掲載されます。

1. 研究成果の内容

背景

亜鉛は、生命維持に必要な9種類の必須微量元素のひとつです。食事や飲料などに含まれる亜鉛は小腸から吸収され、その後、亜鉛トランスポーターと呼ばれる亜鉛を運搬する分子によって全身の細胞内に取り込まれます。一方、何らかの原因によって生体内の亜鉛量が低下すると、皮膚炎をはじめとする様々な亜鉛欠乏症の症状が現れます^[3]。

私たちの研究グループは、遺伝子改変マウスを用いた実験から、亜鉛トランスポーターの一つであるZIP10が、表皮を形成する細胞へ亜鉛を運搬する働きを担っており、皮膚のバリア機能に必要であることを発見し、2017年に発表しました(補足説明:図1)^[5]。皮膚のバリア機能は、皮膚からの水分の蒸散や外来成分の侵入を防ぐ重要な役割を担っており、皮膚のバリア機能の喪失は、アトピー性皮膚炎をはじめとする様々な皮膚病の症状として

現れますが^[4]、ヒトの皮膚疾患における ZIP10 の関与は明らかにされていませんでした。そこで、患者数の増加が社会問題となっているアトピー性皮膚炎に着目して、アトピー性皮膚炎の病変と ZIP10 の関連性について研究しました。

研究手法と成果

最初に皮膚病のデータベースを用いて、アトピー性皮膚炎患者由来の臨床サンプルにおける ZIP10 遺伝子の量を調査しました。その結果、アトピー性皮膚炎の病変部において、ZIP10 遺伝子の量が有意に減少していることを見いだしました(補足説明: 図 2 A)。次に、アトピー性皮膚炎患者の皮膚組織を用いて、免疫組織染色によって ZIP10 タンパク質の発現を解析しました。その結果、検体として用いた全てのアトピー性皮膚炎患者の病変部において、ZIP10 タンパク質が顕著に減少していることが確認されました(補足説明: 図 2 B)。これらの結果は、アトピー性皮膚炎の発症や病変において、ZIP10 の発現や機能の低下が重要に関係していることを示しています(補足説明: 図 2 C)。

今後の展開と期待

今回の研究からアトピー性皮膚炎において、表皮を形成する細胞へ亜鉛を運搬する ZIP10 の発現や働きが低下している可能性が示されました。現在、日本ではアトピー性皮膚炎の患者数が増加の一途をたどっていますが、その治療はステロイド系等の医薬品による対処療養的な炎症の軽減が主流であり、バリア機能の正常化を促す根治的な薬や治療法はまだ開発されていません。今後の研究によって、「ZIP10 の発現の促進や ZIP10 の機能を亢進する新しい医薬品の開発」が展開され、新たに開発された医薬品を用いた「アトピー性皮膚炎に対する新規治療法」が確立されることが期待されます。

2. 原論文情報

著者

Kimiko Nakajima, Mi-Gi Lee, Bum-Ho Bin, Takafumi Hara, Teruhisa Takagishi, Sehyun Chae, Shigetoshi Sano, and Toshiyuki Fukada

論文タイトル

Possible involvement of zinc transporter ZIP10 in atopic dermatitis

雑誌および論文情報

雑誌: *The Journal of Dermatology*

DOI: 10.1111/1346-8138.15190

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/13468138>

3. 問い合わせ先



発表者

徳島文理大学薬学部 病態分子薬理学研究室 教授

深田 俊幸 (ふかだ としゆき): 左写真

TEL: 088-602-8593(教授室), -8592(実験室)

FAX: 088-655-3051

メールアドレス: fukada@ph.bunri-u.ac.jp

研究室ホームページ: <http://p.bunri-u.ac.jp/lab22/>

報道担当

徳島文理大学 広報企画官

戸川 友美 (とがわ ゆみ)

TEL: 088-602-8611 FAX: 088-626-6264

メールアドレス: togawa@tk.s.bunri-u.ac.jp

4. 引用参照資料等

[1] 共同研究グループ

徳島文理大学薬学部 病態分子薬理学研究室
高知大学医学部 皮膚科学教室
Ajou University (韓国)

[2] 亜鉛トランスポーター

細胞内外の亜鉛の運搬を担う分子で、亜鉛輸送体とも呼ばれる。

[3] 参考文献

Zinc Signaling (second edition), editors: Toshiyuki Fukada and Taiho Kambe
Springer Nature Singapore, 2019 (ISBN 978-981-15-0556-0)

[4] 皮膚のバリア機能

体表面を被う皮膚には、皮膚からの水分の蒸散や外来成分の侵入を防ぐ役目があり、これを皮膚のバリア機能という。角質を含む表皮や皮脂膜が、皮膚のバリア機能の役目を担っている。アトピー性皮膚炎では皮膚のバリア機能が著しく損なわれており、皮膚のバリア機能の損失がアトピー性皮膚炎の症状を悪化させている要因の一つとして考えられている。

[5] 参考文献

Proc Natl Acad Sci USA, 114:12243-12248, 2017

5.補足説明 (図)

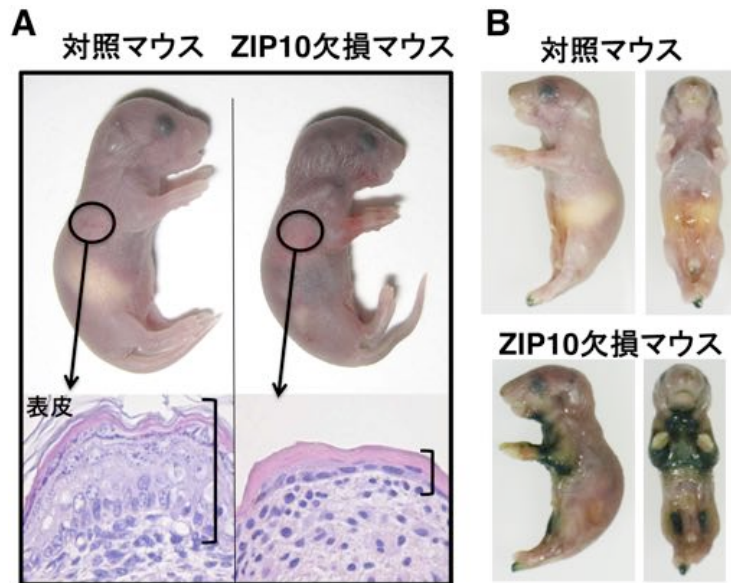


図1: ZIP10 は皮膚のバリア機能に必要である(遺伝子改変マウスを用いた解析)

- A.** ZIP10 が欠損すると表皮が著しく薄弱化する(右図)。生後間もない仔マウスの全身像を上段に示し、皮膚の断面図を下段に示す。
- B.** ZIP10 が欠損すると皮膚のバリア機能が失われる。バリア機能を失った皮膚は、濃い緑色に染色されている(下図)。

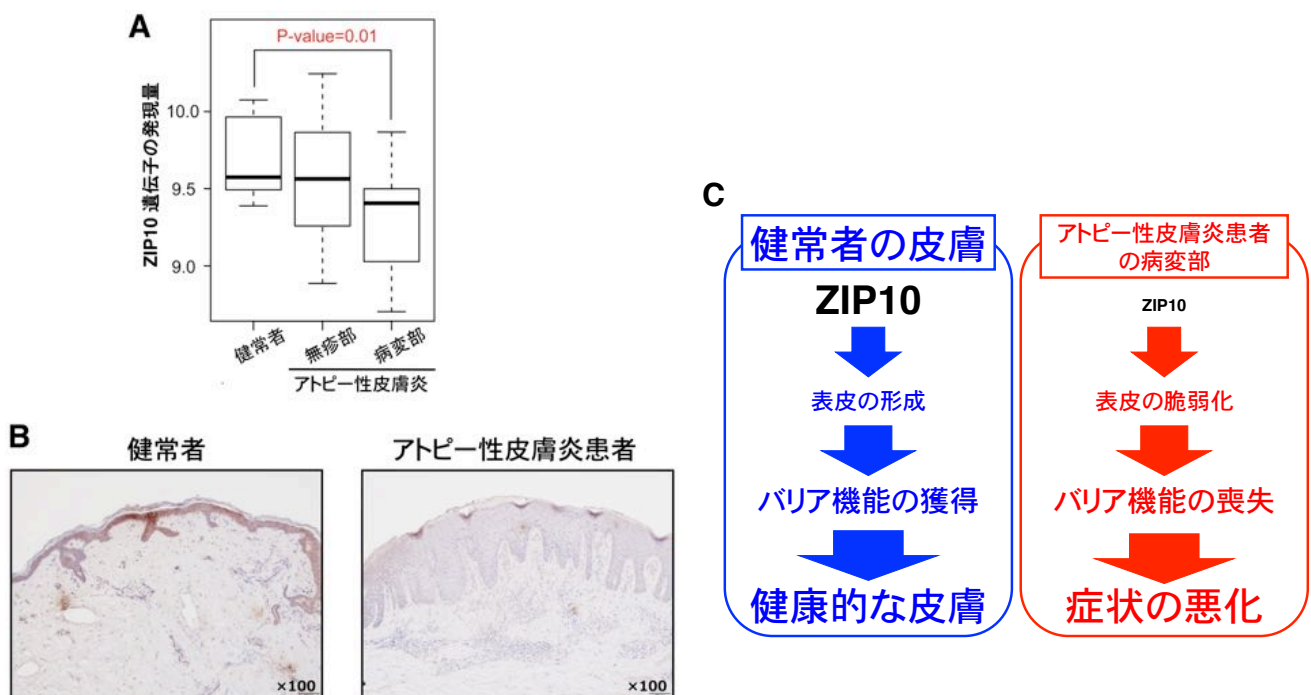


図2: アトピー性皮膚炎の病変部における ZIP10 の減少

- A.** アトピー性皮膚炎患者の病変部では、ZIP10 遺伝子の減少が認められる。
- B.** アトピー性皮膚炎患者の病変部では、ZIP10 タンパク質の減少が認められる(免疫組織染色像: ZIP10 タンパク質が褐色に染色されている)。
- C.** 本研究結果の模式図

健康者の皮膚では、ZIP10 が表皮の形成を促してバリア機能を獲得することで健康的な皮膚を形作るが(左)、アトピー性皮膚炎患者の病変部では、ZIP10 が減少して皮膚の脆弱化が進み、バリア機能を喪失して病状が悪化することが考えられる(右)。