

令和7年3月27日  
愛媛大学

## アトピー性皮膚炎が慢性化にいたるメカニズムを発見 ～T細胞を標的とした治療法開発に期待～

愛媛大学大学院医学系研究科の山下政克教授らの研究グループは、同大学大学院研究科の今村健志教授、東京慈恵医科大学の岡部正隆教授との共同研究により、T細胞の機能を正常に保つ働きをもつタンパク質「Bach2 (バック2) <sup>注1)</sup>」が、アトピー性皮膚炎の炎症の終息に重要な役割を担うことを明らかにしました。これまで山下教授らの研究グループは、リンパ球の一種であるT細胞の性質や状態によってBach2の含有量が変動すること、T細胞が含有するBach2の低レベル状態が持続すると、それだけでぜんそくに類似した肺のアレルギー症状が出ることを解明してきました。一方で、Bach2のアトピー性皮膚炎病態での役割は明らかになっていませんでした。

今回の研究では、低レベルのBach2を含有するT細胞が患部に集積することでアトピー性皮膚炎における炎症が長引く（慢性化する）こと、慢性化した炎症が皮膚のバリア機能や構造をよりぜい弱化させることが示されました。この研究結果は、T細胞におけるBach2の含有量を適切に管理・調節することで、アトピー性皮膚炎の慢性化を抑えられる可能性を示しており、Bach2レベルに着目した新たな治療法開発への可能性が期待されます。本研究成果は、世界的に権威のある米国学術誌「*Journal of Allergy and Clinical Immunology*」のオンライン版で発表されました。(doi.org/10.1016/j.jaci.2025.01.036)

つきましては、ぜひ取材くださいますようお願いいたします。

### 【報道解禁日時について】

オンライン版にて先行公開されておりますので、本件にかかわる報道解禁日時はございません。

### 本件に関する問い合わせ先

愛媛大学大学院 医学系研究科

免疫学・感染防御学講座

教授 山下 政克

電話：089-960-5274

Mail: yamamasa@m.ehime-u.ac.jp

※送付資料8枚（本紙を含む）

## 【背景】

アトピー性皮膚炎は、国民の約10%が発症しているアレルギーで、社会的ストレスとその症状が深く関連すると考えられており、社会的活動に活発な大人が発症すると慢性化することが少なくありません。アトピー性皮膚炎の炎症部位に動員された免疫細胞から放出される炎症性サイトカイン<sup>注2)</sup>は生体防御において必要なタンパク質ですが、過剰な、もしくは長期間にわたる炎症性サイトカインの放出は、環境中に存在する異物から私たちの体を防御する皮膚(表皮)バリアの破壊を引き起こします。そのため、アトピー性皮膚炎においては、炎症性サイトカインの鎮静化が治療の鍵となります。アトピー性皮膚炎を含むアレルギーでは、炎症性サイトカインは異物を認識して活性化したT細胞から最初に放出され、続いて他の免疫細胞や組織細胞へと波及します。そこで山下政克研究グループでは、T細胞の状態を適切に管理することによってアレルギーの病態を制御できないか、という着眼点から一連の基礎研究を行っています。今回の研究では、同グループの先行研究で明らかにしたBach2(BTB and CNC homolog 2、バック2)という分子の働きに着目し、T細胞がBach2を適切な量で含有することの意義を問いました。

リンパ球の一種であるT細胞は、細胞傷害性T細胞(CD8陽性T細胞、Tc細胞)やヘルパーT細胞(CD4陽性T細胞、helper T細胞、Th細胞)などいくつかの種類に分類されます。アトピー性皮膚炎などのアレルギーの発症や病態は、ヘルパーT細胞(Th細胞)の種類と深く関係しています。Th細胞は、その機能により、Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞、制御性T細胞(別名regulatory T細胞、Treg細胞)などに細分類されます。細分類されたTh細胞は、それぞれ異なるサイトカインを放出するため、様々な病原体への対応(体内からの排除)が可能となります。一方で、非自己成分に対する過剰な反応で誘導されるアレルギーや、自己成分を誤って認識することで起こる自己免疫疾患においても、Th細胞は炎症の慢性化や終息に密接に関わっています。病気の進行具合や人種によっても異なりますが、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の病態は、Th2細胞を中心として、Th1細胞、Th17細胞、Treg細胞やTc細胞が複雑に関わって形成されることが知られています(図1)。

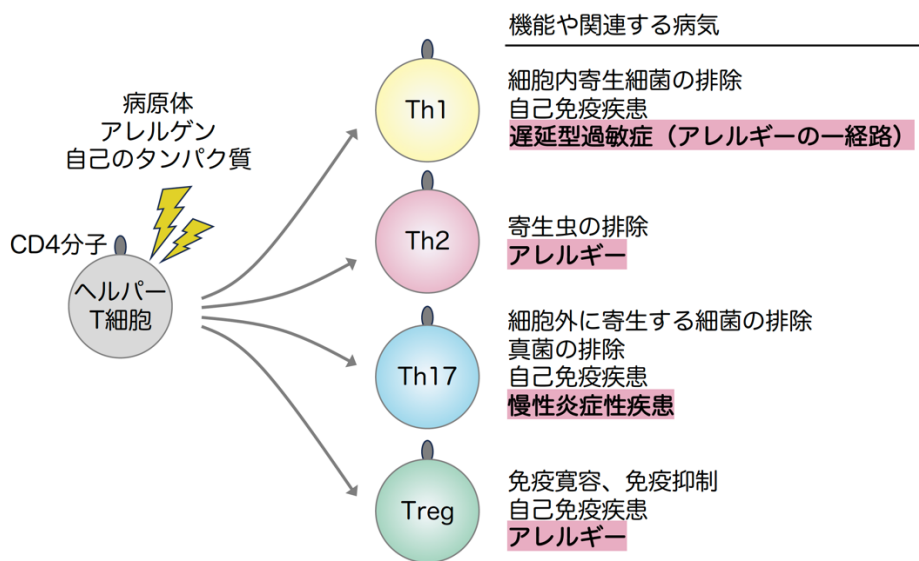


図1. ヘルパーT (Th) 細胞の種類、役割と関連する疾患

サイトカインは、細胞同士がコミュニケーションをとるためのツールとして利用されています。例え

ば、Th2 細胞が放出する IL-4 や IL-13 は、皮膚の線維芽細胞、表皮ケラチノサイトなどで受容されます。IL-5 は好酸球、IL-17 は好中球で受容されます。図2に示すように、サイトカインシグナルを受容したパートナー細胞間で起きる変化の積み重ねにより、アトピー性皮膚炎の病態が形成されています。

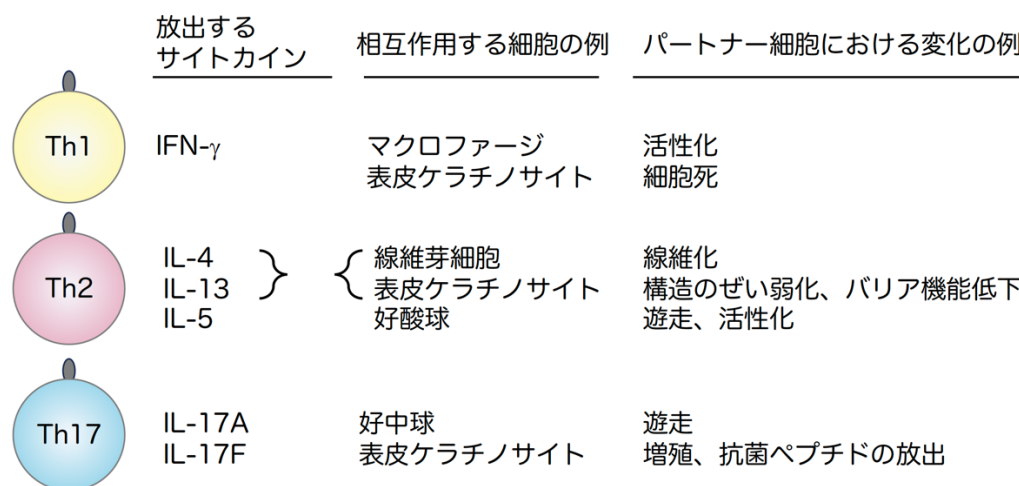


図2. ヘルパーT (Th) から放出されたサイトカインを介した細胞の相互作用

今回の研究で着目した Bach2 というタンパク質は、山下教授らの研究グループが先行研究で発見した「T 細胞で Bach2 タンパク質がなくなると、ぜんそくに類似した肺の炎症が徐々に起こり、その肺には Th2 細胞が増えている」という現象をきっかけとして、「身体の外と接している皮膚でも、Bach2 量が少なくなることアトピー性皮膚炎の発症や慢性化が起きるのか？」という疑問から、T 細胞における Bach2 の含有レベルとアトピー性皮膚炎との関係性について研究しました。

### 【研究結果】

今回の研究では、アトピー性皮膚炎のモデルとして、アレルギー性の接触皮膚炎<sup>注3)</sup>のマウスモデルを用いました。実験モデルでは、低分子化合物である DNFB (1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼン)をアレルゲンに見立て、マウスでアトピー性皮膚炎のアレルギーを再現しました。具体的には、DNFB を皮膚に塗ることにより、平常時はリンパ節にいる T 細胞に DNFB を認識させます。再度 DNFB を塗ることにより、Th細胞や Tc細胞が皮膚へと集まって炎症性サイトカインを放出します。それが繰り返されることで、皮膚には他の免疫細胞が集積し、炎症がさらに増幅されます。それにより皮膚そのものの細胞が変化し、痒みを伴うゴワゴワとした皮膚になり、皮膚炎が発症します(図3)。

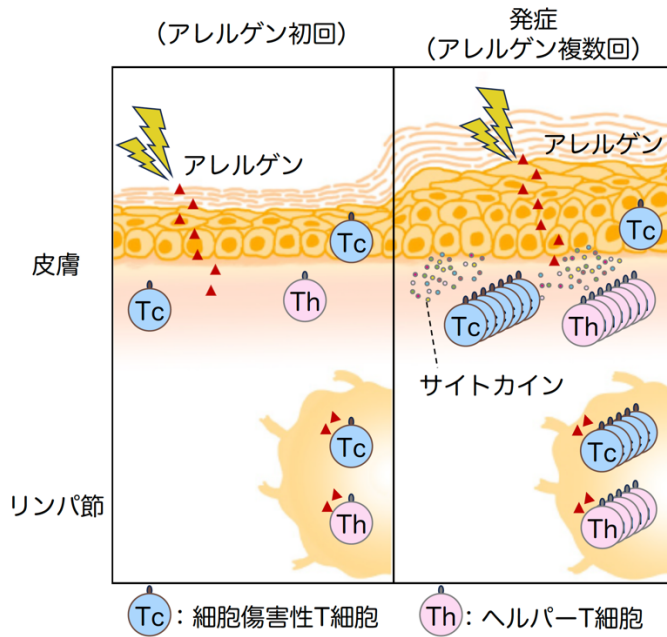


図3. 今回の実験モデルにおけるアレルギー発症とT細胞の概略

まず私たちは、平常時のリンパ節と皮膚炎を発症したリンパ節で T 細胞内の Bach2 量を調べました。アレルギー発症下のリンパ節には、Bach2 量が減少した T 細胞が多く存在することがわかりました。また、皮膚炎を発症した皮膚には、T 細胞の種類によって割合に差はありましたが、Bach2 レベルが中等度あるいは低い T 細胞が集積していることがわかりました。皮膚炎発症と、T 細胞における Bach2 含有量の違いの意義を明らかにするために、T 細胞で Bach2 を無くした (*Bach2* KO) マウス、Bach2 量を高めた (*Bach2* Tg) マウスを作製し、皮膚炎の病態に及ぼす影響を解析しました。

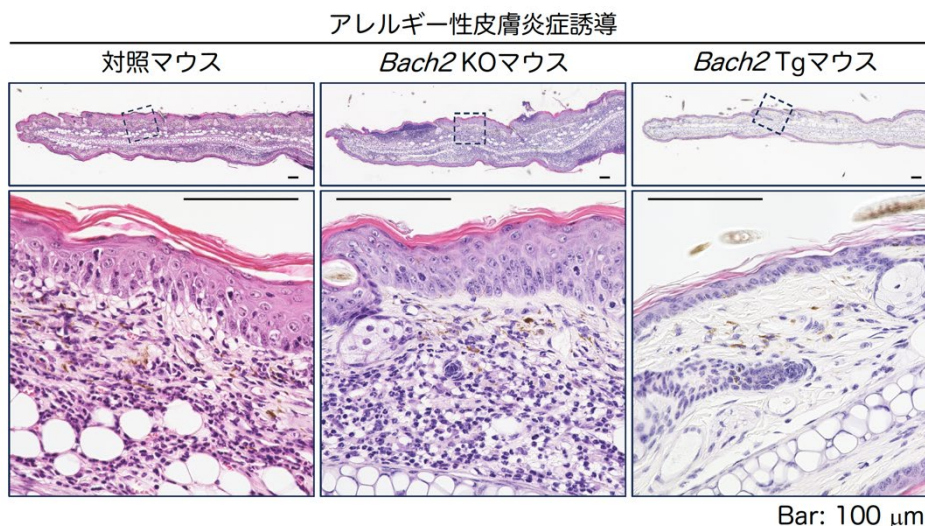


図4. 対照マウスと比較して、*Bach2* KOマウスでは皮膚炎が増悪するのに対し、*Bach2* Tgマウスでは皮膚炎がおこらない

その結果、*Bach2* KO マウスでは、患部への免疫細胞の集積や表皮が厚くなるなどの皮膚炎症状がひどくなったのに対し、*Bach2* Tg マウスでは、皮膚炎の症状はほとんど認められませんでした(図4)。また、*Bach2* KO マウスの皮膚炎部位では、対照マウスでは見られない組織の線維

化<sup>注4)</sup>が起きていました。そこで、*Bach2* KO マウスの皮膚炎発症過程を継時的に分析したところ、アレルゲンの刺激後、通常は一過性に終息するはずの炎症が慢性化していること、*Bach2* KO マウスの Th 細胞は、線維化を引き起こす炎症性サイトカインの IL-13 を高レベルでかつ長期間放出することなどが分かりました。炎症遷延（慢性化）の結果として、*Bach2* KO マウスでは、皮膚の表層に位置する表皮バリアが、極めてぜい弱になっていることが明らかになりました。

以上の結果は、「T細胞の *Bach2* 量を適切に管理することが、皮膚における炎症を適切に終息させ、炎症の慢性化、延いてはアトピー性皮膚炎を発症さないために極めて重要である」ということを示唆しています(図5)。

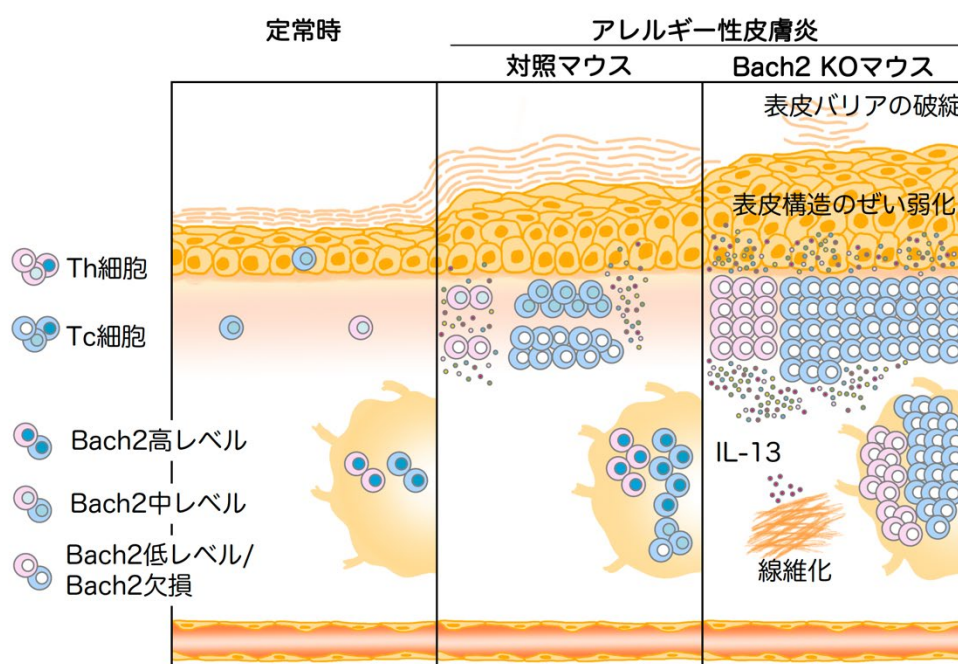


図5. 今回の研究成果の概略

### 【学術的なポイント】

- ・T細胞における *Bach2* レベルの低下は、アトピー性皮膚炎発症の鍵となる。
- ・*Bach2* 発現の減少により、Th 細胞から IL-13 が大量に長く産生され、アレルギー症状が遷延する。
- ・*Bach2* 発現が低下した T細胞を大量にもつマウスがアレルギー性皮膚炎を発症すると、表皮構造の破壊が起こり、バリア機能がぜい弱化する。

以上の結果から、アトピー性皮膚炎をはじめとした皮膚のアレルギー疾患の慢性化予防を考える上で、T細胞における *Bach2* レベルを適切に管理することが重要であると考えられた。

### 【今後に向けて】

今回の研究では、アトピー性皮膚炎の発症や慢性化と T細胞における *Bach2* レベルの関連を明らかにしましたが、「どのようにして T細胞における *Bach2* の含有レベルを調節するのか」、また、「ヒトのアトピー性皮膚炎患者でも *BACH2* 発現が低下しているのか」という課題が残されま

した。

本研究の成果が、アレルギー性疾患の治療戦略を考える上で参照される基本情報となることを期待します。

### 【用語解説】

- 注1) Bach2: 気管支ぜん息、I 型糖尿病、多発性硬化症、尋常性白斑、セリアック病、クローン病などをはじめとした多くのアレルギーや自己免疫疾患（慢性炎症疾患）と関わりのある遺伝子。
- 注2) サイトカイン: 細胞が放出するタンパク質。細胞間のコミュニケーションにも用いられる。
- 注3) 接触皮膚炎: 皮膚に何らかの物質が触れ、それが引き金となって免疫応答を誘導されることによって炎症が誘導された状態。「かぶれ」とも呼ばれ、湿疹や発赤、痒み、浮腫（腫れ）などさまざまな症状を伴う。基本的に、原因物質が触れたところに症状が現れる。
- 注4) 線維化: 体の組織が炎症や傷を負った際に、正常組織が線維組織へと置き換わること。線維化が進行すると、組織の正常な機能が失われていく。

### 【研究費】

科研費 基盤研究 (B) 23H02736, 山下政克  
科研費 基盤研究 (C) 22K08433, 大森深雪  
科研費 基盤研究 (C) 21K08205, 桑原誠  
武田科学振興財団, 大森深雪、山下政克  
ホーユー科学財団, 大森深雪  
愛媛大学研究スタートアップグラント, 大森深雪  
内藤記念科学振興財団, 山下政克

### 【技術支援】

ABiS 先端バイオイメーjing 支援プラットフォーム

### 【論文の詳細】

掲載誌: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2025年2月7日付、オンライン先行公開)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.01.036>

題名: Loss of Bach2 in T cells causes prolonged allergic inflammation through accumulation of effector T cells and disruption of epidermal barrier

和文題名: T細胞におけるBach2欠損は、エフェクターT細胞の集積と表皮バリアの破壊を伴うアレルギー性炎症の遷延をもたらす

著者:

Miyuki Omori-Miyake 大森深雪 愛媛大学大学院医学系研究科（講師）筆頭著者

Ryosuke Kawakami 川上良介 愛媛大学大学院医学系研究科（准教授）  
Makoto Kuwahara 桑原誠 愛媛大学大学院医学系研究科（講師）  
Masataka Okabe 岡部正隆 東京慈恵会医科大学（教授）  
Jun Muto 武藤潤 愛媛大学大学院医学系研究科（講師）  
Takeshi Imamura 今村健志 愛媛大学大学院医学系研究科（教授）  
Masakatsu Yamashita 山下政克 愛媛大学大学院医学系研究科（教授）責任著者