

論文内容要旨

Oncostatin M suppresses *IL31RA* expression in dorsal root ganglia and interleukin-31-induced itching

(オンコスタチンMは後根神経節の *IL31RA* の発現を抑制し IL-31 により惹起される痒みを抑える)

Frontiers in Immunology, 14:1251031, 2023.

主指導教員：田中 暁生教授

(医系科学研究科 皮膚科学)

副指導教員：高萩 俊輔 准教授

(医系科学研究科 皮膚科学)

副指導教員：小澤 孝一郎教授

(医系科学研究科 治療薬効学)

末廣 昌敬

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

アトピー性皮膚炎 (AD) は、IL-4、IL-13、IL-31 などのタイプ 2 炎症性サイトカインによるかゆみを特徴とする慢性炎症性皮膚疾患である。C 線維神経末端に存在する IL-31 の受容体の刺激により後根神経節 (DRG) のニューロンが活性化され、かゆみを引き起こすと考えられている。実際、アトピー性皮膚炎に関連するかゆみを治療するための抗 IL31RA 抗体であるネモリズマブは、臨床現場での使用が可能となり、大きな治療成果を挙げている。IL-31 の受容体は OSMR β と IL31RA のヘテロ二量体である。一方 OSMR β は gp130 とヘテロ二量体を形成し、オンコスタチン M (OSM) と結合することが知られている。OSM は AD および乾癬の皮膚病変で発現が増強しているが、病態との関連はまだ完全には明らかになっていない。

本研究は、OSM が AD の病態と症状に与える影響を明らかにすることを目的とした。ヒトとマウスの皮膚組織標本や単球、DRG からのサンプルを用いて、OSM と IL-31 に関連するサイトカインおよび受容体の遺伝子発現レベルを調査した。また、マウスにおいて OSM が搔破行動に与える影響の評価を行った。

研究の結果、AD および乾癬患者の皮膚病変部で OSM の過剰に発現していることを確認し、健康な人の単球が IL-4 や GM-CSF の刺激により OSM を発現することが示された。ヒトのケラチノサイトは OSM 刺激により濃度依存的に CCL2 の遺伝子発現を増加させた。CCL2 は単球、T 細胞、樹状細胞を誘導するサイトカインであり、OSM がこれらの血球細胞の皮膚組織へ誘導に関与していることが示唆される。これらの結果から、OSM は単球から放出されると同時に単球の皮膚組織への誘導を促進するサイトカインとして単球の調節において重要な役割を果たしている。

OSM の尾静脈投与はマウスの DRG において *Il31ra* の発現を抑制し、IL-31 によって惹起されるかゆみ行動を抑制した。一方で OSM 自体は搔破行動を引き起こさず、ヒスタミンやセロトニンが引き起こす搔破行動には影響を与えなかった。本研究は OSM がかゆみに対して負の制御を行っていることを示した初めての報告である。

IL31RA とは対照的に IL-4 と IL-13 に関連する受容体の発現は増強することが明らかになった。DRG における IL-4 と IL-13 の作用を促進し IL-31 の作用を抑制することで、AD に伴うかゆみの重症度を調節する可能性が示唆される。OSM がかゆみにおける負の調節役割を担うこと、そして AD の病態と症状における重要な内因性の調節因子である可能性を示している。

しかしながら、本研究には限界もあり、OSM が実際に人間で AD 治療として IL-31 誘発のかゆみを抑制できるかは不明である。今後は OSM と AD および乾癬のかゆみの程度との相関関係、OSM による IL31RA の表面発現の抑制、関与する特定のシグナル経路の解明、および OSM 治療の安全性と他の感覚伝達への影響についてさらなる調査が必要である。それらの限界はあるが、本研究は、AD および関連する症状における OSM の役割についての理解を深め、将来的な治療法の開発に向けた新たな指針を提供するものである。