

**皮膚バリアの正常な働きに必要な脂質代謝酵素を発見**  
～皮膚疾患の新たな治療法開発に期待～

**ポイント**

- 乾癬病変部ではリン脂質代謝酵素 PLC $\delta$ 1 が減少している。
- 皮膚において PLC $\delta$ 1 が減少すると皮膚バリアの働きが低下する。
- PLC $\delta$ 1 が減少することにより活性化するリン酸化酵素を阻害することで皮膚バリアの働きが改善され、乾癬モデルマウスの症状が軽減される。

**■概要■**

ゲノム病態医科学研究室の中村由和講師、深見希代子教授、金丸佳織特別研究員らの研究グループはリン脂質代謝酵素ホスホリパーゼ C $\delta$ 1 (PLC $\delta$ 1)が皮膚バリアの働きに不可欠な役割をしていることを発見しました。また、PLC $\delta$ 1 が減少することにより異常に活性化するリン酸化酵素を発見し、そのリン酸化酵素の働きを抑えることにより、皮膚バリアの働きを改善することに成功しました。さらに皮膚バリアの働きの低下により発症リスクが高まる炎症性皮膚疾患である乾癬のモデルマウスにおいて、このリン酸化酵素の働きを抑えることで症状を軽減することに成功しました。本研究成果は2017年4月21日に英国科学誌「Cell Death & Differentiation」の電子版に掲載されました。なお、本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (PRIME)「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域 (研究開発総括：横山信治) における研究開発課題「ポリホスホイノシタイド代謝異常による疾患発症機構の理解および病態改善」(研究開発代表者：中村由和) の一環として行われました。

**■発表雑誌■**

雑誌名：Cell Death & Differentiation

論文名：Phospholipase C $\delta$ 1 regulates p38 MAPK activity and skin barrier integrity

掲載日：日本時間 4月21日

**■発表者■** 東京薬科大学 生命科学部ゲノム病態医科学研究室

中村 由和 E-Mail：ynakamur(AT)toyaku.ac.jp

深見 希代子 E-Mail：kfukami(AT)toyaku.ac.jp

TEL：042-676-7214

**■お問い合わせ**

東京薬科大学 総務法人広報課

TEL：042-676-1649 E-Mail：kouho(AT)toyaku.ac.jp

〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1

※E-mailは上記アドレス“AT”の部分に@に変えてください。

■研究の背景■

乾癬は白人での有病率が約 3%という患者数の非常に多い炎症性皮膚疾患です。乾癬の原因は未だ完全にはわかっていませんが、近年になり、皮膚バリアの働きに重要な役割をする遺伝子に変異することにより乾癬の発症リスクが高まることが報告され、皮膚バリアの異常と乾癬との関係が注目されています。私たちは以前にリン脂質代謝酵素である PLCδ1 が乾癬病変部で減少していることや、PLCδ1 を持たないマウスは乾癬に似た特徴を持つ皮膚炎を発症することを発見しており(Kanemaru et al. *Nat. Commun.* 2012)、PLCδ1 の減少が乾癬の発症や悪化に関係している可能性を示唆していました。

■研究内容と成果■

本研究では、皮膚の細胞で PLCδ1 が減ることにより乾癬の発症リスクとなり得る皮膚バリアの働きの低下が引き起こされることを明らかにしました(図 1)。また、PLCδ1 が減少している皮膚の細胞では p38 MAPK というリン酸化酵素が異常に活性化していることが判明しました。そこで PLCδ1 が減少している皮膚の細胞に p38 MAPK の働きを抑える薬剤を加えたところ皮膚バリアの働きが回復しました。さらに、皮膚バリアの働きの低下により発症リスクが高まる炎症性皮膚疾患である乾癬の患者さんの皮膚や乾癬モデルマウスの皮膚においても p38 MAPK が異常に活性化されていることが確認され(図 2)、乾癬モデルマウスに p38 MAPK の働きを抑える薬剤を塗ることで皮膚炎症状を軽減することにも成功しました(図 3)。

■今後の展望■

皮膚のバリアとしての働きが弱まることは乾癬の発症リスクを高めるだけでなく、アトピー性皮膚炎の原因にもなっています。アトピー性皮膚炎の病変部においても PLCδ1 は減少しており、PLCδ1 が乾癬だけでなく、皮膚バリアの働きが低下する皮膚疾患の多くに関係している可能性が考えられます。本研究成果は、PLCδ1 や PLCδ1 により調節される各種のタンパク質を標的とした皮膚バリアの改善法や皮膚疾患治療法の開発へつながることが期待されます。

図1 PLCδ1の減少により皮膚バリアの働きが失われる

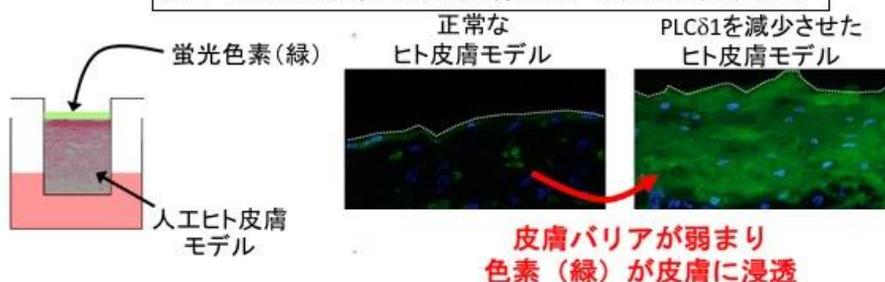


図2 乾癬病変部では活性化した p38 MAPKが増加する

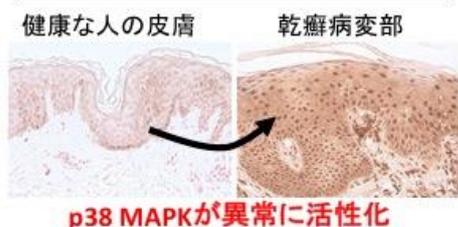


図3 p38 MAPKの働きを抑えることでマウス乾癬の症状を軽減

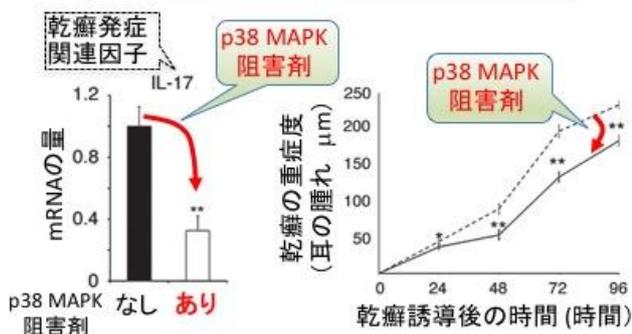


図4 本研究結果の概要

