



## 皮膚バリア形成の分子機構を解明

### ーアトピー性皮膚炎や魚鱗癬などの皮膚疾患の治療薬の開発に期待ー

#### 研究成果のポイント

- ・皮膚バリアに最も重要な脂質（アシルセラミド<sup>注1</sup>）の産生に関わる遺伝子（CYP4F22）を同定。
- ・アシルセラミド産生の反応経路を解明。
- ・アトピー性皮膚炎や魚鱗癬<sup>注2</sup>などの皮膚疾患の治療薬の開発に期待。

#### 研究成果の概要

皮膚バリアの異常はアトピー性皮膚炎や魚鱗癬などの皮膚疾患を引き起こします。皮膚バリアの本体は脂質であり、その中でもアシルセラミドと呼ばれる脂質が最も重要です。私たちはアシルセラミドが産生される分子機構に焦点を当て、CYP4F22 という酵素（シトクローム P450 <sup>注3</sup>のファミリーメンバー）が、アシルセラミドが産生される過程のなかで重要なステップである、超長鎖脂肪酸<sup>注4</sup>のオメガ末端<sup>注5</sup>の水酸化に働くことを明らかにしました。また、アシルセラミド産生がどのような反応の連続性によって行われるかについても明らかにしました。これらの結果は、皮膚バリア増強による皮膚疾患の治療という新たな治療戦略につながると期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金等により実施されました。

#### 論文発表の概要

研究論文名：Essential role of the cytochrome P450 CYP4F22 in the production of acylceramide, the key lipid for skin permeability barrier formation（皮膚透過バリア形成において鍵となる脂質であるアシルセラミド産生にシトクローム P450 タンパク質 CYP4F22 が必須な役割を果たす）

著者：木原章雄，大野祐介，中路翔太，大國 礼，神山 望（北海道大学大学院薬学研究院），秋山真志，杉浦一充（名古屋大学医学部）

公表雑誌：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（米国科学アカデミー紀要）

公表日：日本時間（現地時間） 2015年6月9日（火）午前4時（米国東部時間 6月8日（月）午後3時）

## 研究成果の概要

### (背景)

皮膚バリアは感染防御、体内からの水分損失の防止など、陸上生物に必須の役割を持ち、その異常はアトピー性皮膚炎や魚鱗癬などの皮膚疾患を引き起こします。皮膚バリアの本体はセラミド、コレステロール、脂肪酸からなる脂質で、その中でも表皮に特異的に存在しているセラミド分子種アシルセラミドが最も重要です。しかし、アシルセラミド産生の分子機構は未だ不明であり、このことが皮膚のバリア形成の分子メカニズムの解明が進まない原因となっていました。

### (研究手法)

アシルセラミドは、3つの構成成分（長鎖塩基、オメガ水酸化超長鎖脂肪酸、リノール酸）からなります。私たちは長鎖塩基と超長鎖脂肪酸が結合した超長鎖セラミドを産生する培養細胞系を確立し、この細胞を用いてオメガ水酸化酵素活性の評価を行ってきました。脂質の検出は質量分析または放射性同位体標識体の薄層クロマトグラフィーによる分離により行いました。*CYP4F22* 遺伝子に変異を持つ魚鱗癬患者由来の角質層を採取し、アシルセラミド組成を質量分析で測定しました。

### (研究成果)

シトクローム P450 ファミリーメンバーである *CYP4F22* を超長鎖セラミド産生細胞に発現させると、アシルセラミドの前駆体<sup>注6</sup>であるオメガ水酸化超長鎖セラミドが産生されました。また、*CYP4F22* 遺伝子に変異を持つ魚鱗癬患者の角質層ではアシルセラミドが顕著に低下していました。また、*CYP4F22* の基質は超長鎖脂肪酸でした。これらのことから、*CYP4F22* がアシルセラミド産生過程で働く脂肪酸オメガ水酸化酵素であることが明らかとなりました。また、我々の結果から以下のようなアシルセラミド産生の反応経路が示唆されました。長鎖アシル CoA が超長鎖アシル CoA へ伸びた後、超長鎖脂肪酸となり、*CYP4F22* によってオメガ水酸化超長鎖脂肪酸となります。その後、オメガ水酸化超長鎖アシル CoA、オメガ水酸化超長鎖セラミドを経てアシルセラミドが産生されます。

### (今後への期待)

皮膚バリア機能が低下すると、アレルゲンが侵入しやすくなり、アトピー性皮膚炎が引き起こされます。私たちの研究成果を基に皮膚バリアを増強する方策が見つかれば、アトピー性皮膚炎や魚鱗癬などの皮膚疾患の新規治療薬の開発につながると期待されます。

## お問い合わせ先

北海道大学 未来創薬・医療イノベーション推進室 [広報担当：和田]

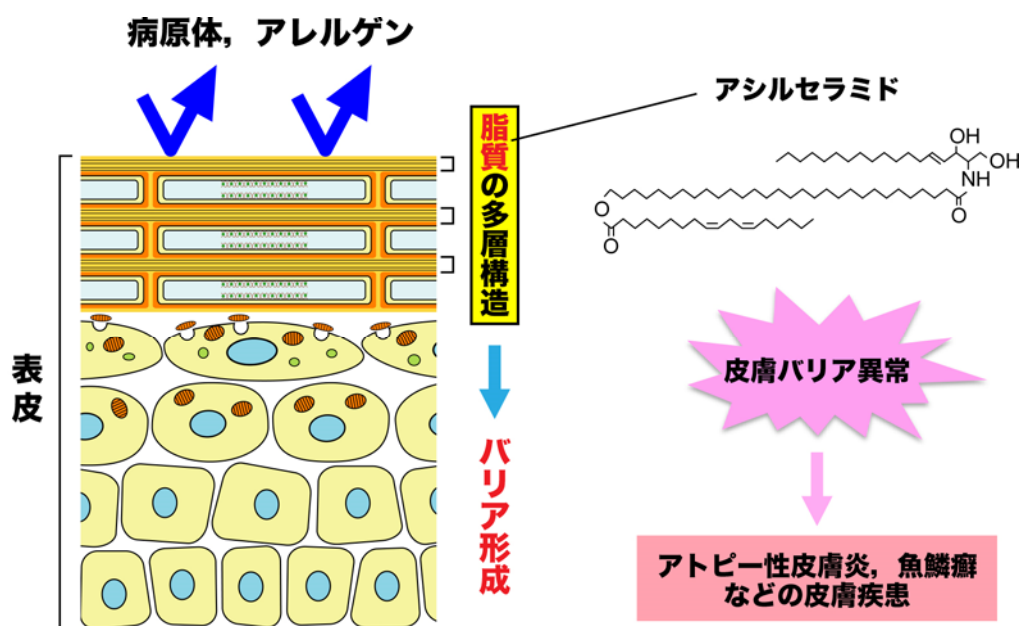
TEL : 011-706-7798 FAX : 011-706-7799 E-mail : innovation@cris.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.cris.hokudai.ac.jp/cris/innovahome/index.html>

### 【用語解説】

- 注1) アシルセラミド：表皮にのみ存在するセラミド分子種。皮膚バリア形成に重要。構造的には一般的なセラミドと異なり，脂肪酸部分のオメガ末端がアシル化（リノール酸の付加）されている。
- 注2) 魚鱗癬<sup>ぎょりんせん</sup>：その名の通り，表皮の角質層が異常に蓄積し，正常より厚くなって皮膚の表面が魚の鱗のように見える。
- 注3) シトクローム P450：酸化反応を行う酵素の一種。ヒトに約 50 種存在する。
- 注4) 超長鎖脂肪酸：脂肪酸の中でも鎖長が非常に長いもの（炭素数 26 以上）。
- 注5) オメガ末端：脂肪酸分子の炭素鎖のカルボキシ末端から見て逆の最末端。
- 注6) 前駆体：ある物質が生成される前の段階にある物質のこと。

### 【概念図】



皮膚は外側の表皮と内側の真皮で構成されている。表皮の最外層(角質層)はバリアを形成し，病原体やアレルゲンの進入を防止している。そのため，皮膚バリアの異常はアトピー性皮膚炎や魚鱗癬などの皮膚疾患を引き起こす。角質層でバリアを形成しているのが脂質の多層構造体で，その脂質の中でも表皮にのみ存在し，バリア形成に特に重要な役割を持つのがアシルセラミドである。本研究ではこれまで不明な点が多かったアシルセラミド産生の分子機構に焦点を当て，アシルセラミド産生に働く遺伝子を同定することに成功した。