

表皮のペプチドによるバリア制御機構

香川大学医学部皮膚科学

大日 輝 記

The defense system of the skin consists of three layers: the barrier, innate immunity, and acquired immunity. The barrier is the homeostatic defense in the outermost parts of the organism. In the body surface, the epithelial-immune microenvironment (EIME) governs the induction and direction of biological defense. Epidermal keratinocytes organize barrier system of the skin. However, the precise role for keratinocytes and the molecular mechanisms that control barrier formation and induction of innate and acquired immunity against a variety of external factors remain unknown. To explore new mechanisms in the regulation of defense system of the skin, we performed transcriptome analysis of the skin of four different animal models of atopic dermatitis. We identified only one common orphan gene, *C10orf99* (human)/*2610528A11Rik* (mouse orthologue), of which expression is highly induced in the epidermis. We found that *C10orf99* peptide, a product of the orphan gene, regulates late differentiation of keratinocytes. In addition, gene expression levels of inflammatory mediators are higher in normal human epidermal keratinocytes transfected with *2610528A11Rik*-expressing plasmids than those transfected with empty plasmids. Furthermore, the results of pilot studies suggest that disulfide bonds in the N-terminus rather than conserved regions in the C-terminus in a *C10orf99* peptide are essential for its molecular function in the induction of *C10orf99*-response genes. Our results propose that when the homeostasis of skin defense is breached by external factors, cellular stress induces the expression of *C10orf99* peptide, which may be involved in the induction of the defense system of the skin and inflammation at the affected site. Thus, *C10orf99* peptide is a potential therapeutic target, as its production is a common event in inflammatory skin diseases regardless of the type of inflammation.

1. 緒 言

申請者らは、外界に接する臓器に固有の微小環境を「上皮-免疫微小環境 (EIME)」と名付けた (Nat Immunol 2018)。皮膚の生体防御反応の新たな機序を探索するため、4つの異なるアトピー性皮膚炎モデル動物の皮膚のトランスクリプトーム解析を行った。その結果、共通して表皮で誘導性に高発現するただ1つのオルファン遺伝子、*C10orf99* (ヒト) / *2610528A11Rik* (マウスのオルソログ遺伝子) を同定した。本研究の目的は、この遺伝子がコードするペプチドを研究対象として、表皮のバリアと生体防御に対する制御機構を明らかにし、表皮を標的とした新規コンセプトを提案することである (図1)。

2. 方 法

本研究では第1に、*C10orf99* ペプチドの分子機能を明らかにする。表皮のバリアと生体防御に対する制御機構に対する機能を明らかにし、ペプチドのどの領域に依存するのかを、合成ペプチドを作成して明らかにする。

第2に、*C10orf99* ペプチドを介した脂質代謝と免疫の

クロストークを明らかにする。脂質代謝シグナル、および表皮細胞の分化や炎症性メディエーターの発現にどう影響を与えるのかを評価し、脂質代謝と免疫の橋渡しとなる可能性を *in vitro* で検証する。

3. 結 果

この遺伝子は、炎症のタイプに依存せず様々な皮膚炎モデルで発現を認めた。またアトピー性皮膚炎や乾癬の表皮でも強い発現がみられた (図2)。

本遺伝子を導入したヒト表皮細胞では炎症性メディエーターの発現が促進した (図3)。一方、3次元培養皮膚に本遺伝子がコードするペプチドを添加するとバリア形成が抑制された (図4)。さらに、遺伝子導入表皮細胞のRNA-Seqで脂質代謝の制御やミトコンドリアに関わる可能性も示された。

さらに、ヒト表皮細胞株のHaCaTを用いて反応遺伝子の発現をN末端領域のジスルフィド結合を無効化したペプチド、C末端の保存領域を欠失したペプチドと比較したところ、ペプチドの機能はジスルフィド結合により強く依存することが示唆された (図5)。

4. 考 察

以上より、本遺伝子がコードするペプチドが、表皮細胞で炎症の誘導を介して皮膚の生体防御に機能する可能性、脂質代謝や角化の制御を介して皮膚のバリアに関わる可能性が示された。現在、ペプチドの機能と構造との対応関係を、合成ペプチドを用いたトランスクリプトーム解析によ



Epidermal peptides regulate barrier formation of the skin

Teruki Dainichi

Department of Dermatology, Kagawa University School of Medicine

り検討中である。

5. 総 括

本研究課題の成果がコスメトロジーに及ぼす影響は、以

下の2点である。

第1に、本研究を通して「肌質」の秘密が明らかになれば、最適のスキンケアの提案を最適のタイミングで提案できる。肌質は、毛包間表皮および毛包脂腺系のケラチノサイトの

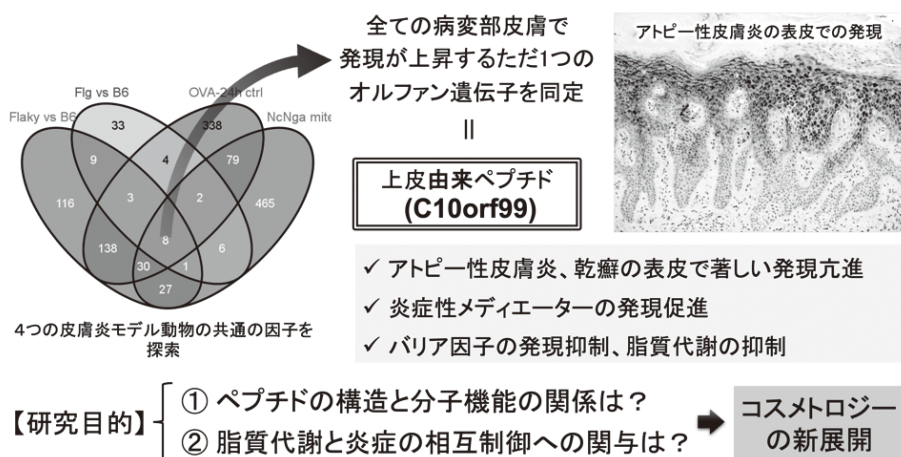


図1 C10orf99 遺伝子の同定

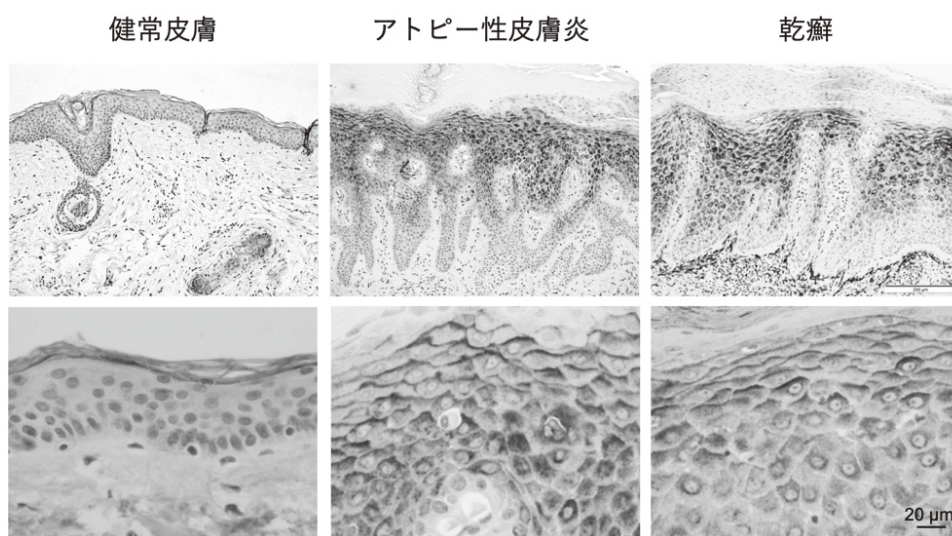


図2 C10orf99の発現はアトピー性皮膚炎と乾癬の表皮で亢進する

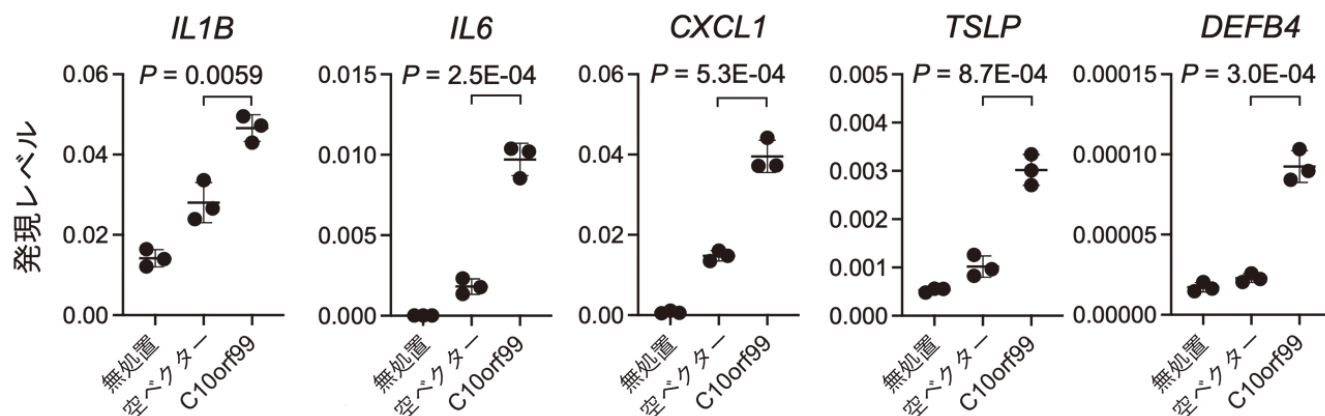


図3 表皮細胞でC10orf99の導入により炎症性因子の発現が促進する

分化と、皮膚の「上皮-免疫微環境」の連関の恒常性により決定する。C10orf99 ペプチドは、この両方の制御に関わる可能性が示された。本ペプチドの機能を客観的に評価できれば、次の戦略として、主観に頼らないスキンケアを提案できる可能性がある。

第2に、アトピー性皮膚炎や乾癬などの慢性炎症性疾患、また難治性皮膚潰瘍などの組織傷害に対して、表皮を標的とした新たな治療提案、創薬コンセプトを創出できる可能性がある。

(引用文献)

- 1) Dainichi T, Kitoh A, Otsuka A, et al. The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Immunol* 19: 1286-1298, 2018.
- 2) Dainichi T, Nakano Y, Doi H, et al. C10orf99/GPR15L Regulates Proinflammatory Response of Keratinocytes and Barrier Formation of the Skin. *Front Immunol* 13: 825032, 2022.

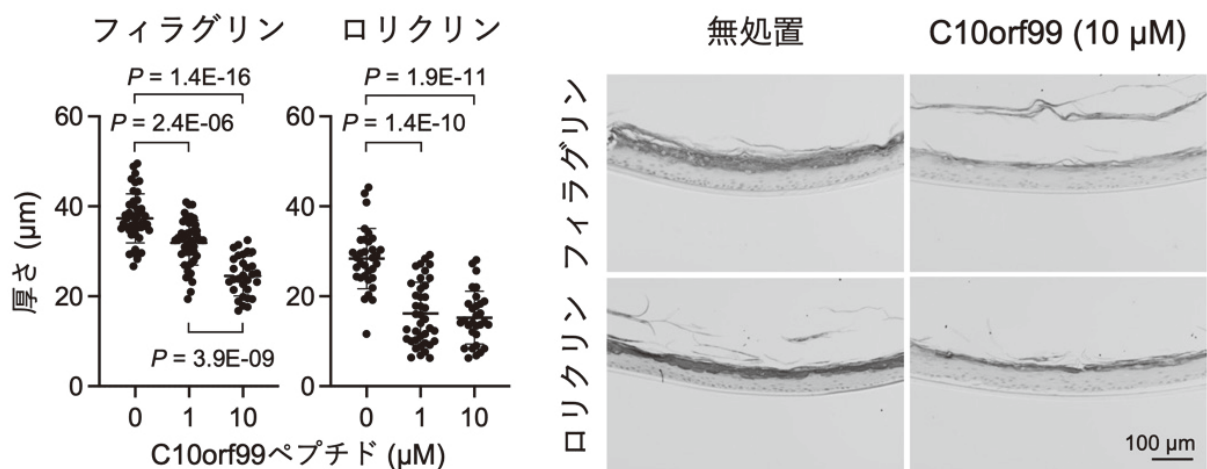


図4 C10orf99 はヒト3次元培養皮膚のバリア形成を抑える

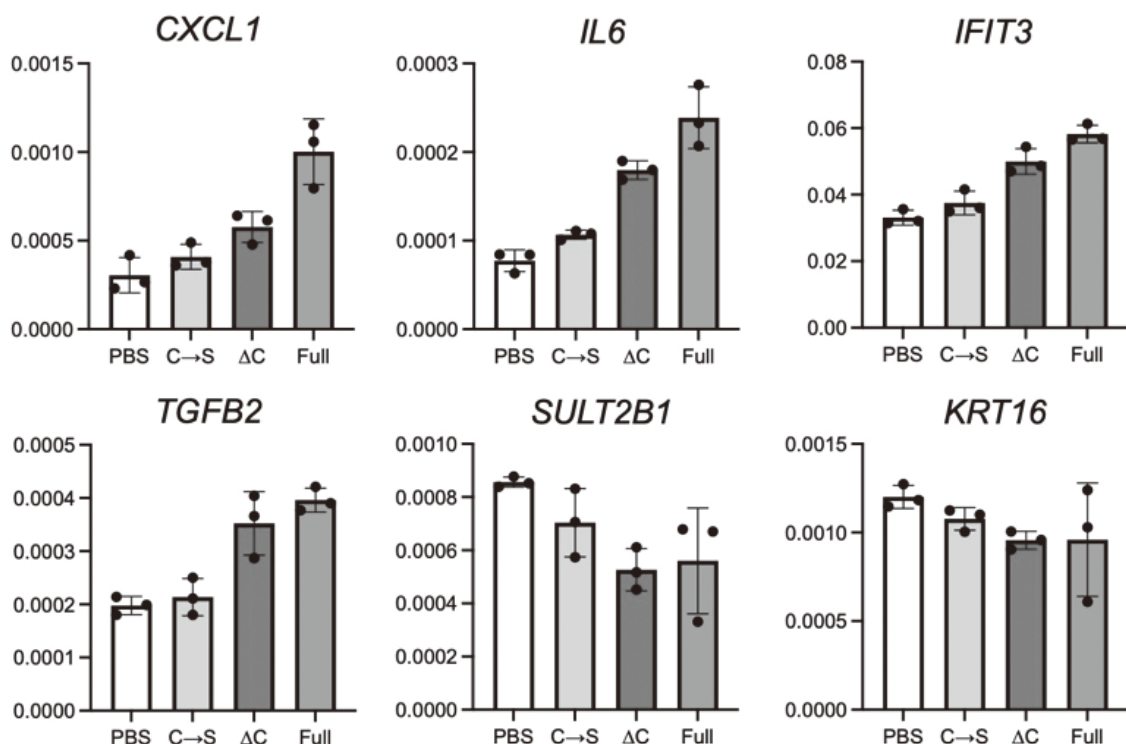


図5 C10orf99 合成ペプチドによる反応遺伝子発現はジスルフィド結合に依存する