

The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction

山村, 和彦

<https://doi.org/10.15017/1806877>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名：山村 和彦

論 文 名：The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction

(DOCK8 欠損によるアトピー性皮膚炎発症の分子基盤：転写因子 EPAS1 を介した IL-31 産生の重要性)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトにおいて DOCK8 の変異は、高 IgE 血症とアトピー性皮膚炎に特徴づけられる複合型免疫不全症を引き起こす。しかしながら、DOCK8 欠損が、どのようなメカニズムでアトピー性皮膚炎を惹起するのか不明であった。今回、私達は DOCK8 欠損マウスの CD4+ T 細胞が、アトピー性皮膚炎の発症に関与することが知られている搔痒惹起物質 IL-31 を大量に産生することを見いだした。この IL-31 の産生は転写因子 EPAS1 に依存しており、CD4+ T 細胞特異的に EPAS1 の発現を欠損させることで、DOCK8 欠損マウスにおける皮膚炎発症が完全にキャンセルされた。EPAS1 は aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) と複合体を形成して、低酸素応答を制御することが知られているが、EPAS1 による IL-31 プロモーターの活性化は ARNT ではなく、別の転写因子である SP1 と協調して行われていた。一方、私達は DOCK8 がアダプター分子として機能し、EPAS1 の核移行を負に制御していることを見いだした。以上より、EPAS1 は、CD4+ T 細胞において IL-31 産生を介して、DOCK8 欠損とアトピー性皮膚炎を機能的にリンクさせることが明らかになった。