

Targeted inhibition of EPAS1-driven IL-31 production by a small-molecule compound

上加世田, 泰久

<https://hdl.handle.net/2324/4772308>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Under a Creative Commons license

(様式3)

氏 名 : 上加世田 泰久

論 文 名 : Targeted inhibition of EPAS1-driven IL-31 production by a small-molecule compound
(低分子化合物による EPAS1 誘導性 IL-31 産生の選択的阻害)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

IL-31 は、アトピー性皮膚炎(AD)に深く関わる主要な搔痒惹起物質である。IL-31 受容体に対する特異的抗体は、アトピー性皮膚炎患者の搔痒感を軽減することが示されているが、IL-31 産生そのものを抑制する治療法は未だに確立されていない。そこで、本研究は、T_H細胞による IL-31 産生を選択的にブロックする低分子阻害剤の開発を目指した。

T_H細胞による IL-31 産生は、SP1 と協調的に働いて IL31 プロモーターを活性化する転写因子 EPAS1 に依存している。そこでまず、ドキシサイクリン存在下で誘導性に EPAS1 を発現し IL31 プロモーターを活性化するレポーター細胞株を作製し、9600 個の化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。選択した化合物を、AD の自然発症モデルマウスから単離した T_H細胞、及び AD 患者血液から単離した T_H細胞を用いてさらに検討した。その結果、IL31 誘導をブロックする阻害剤として 4-(2-(4-isopropylbenzylidene) hydrazineyl)benzoic acid (IPHBA)を同定した。IPHBA は、非特異的な T 細胞の増殖には影響せず、AD モデルマウス及び AD 患者由来の T_H細胞の抗原誘導性の IL-31 産生を阻害した。この際、他のサイトカイン産生や低酸素応答には影響しなかった。さらに、IL-31 を産生する T_H細胞を搔破行動モデルマウスへ移入して観察したところ、IPHBA の経口投与によって搔破行動は軽減された。分子メカニズムでは、IPHBA は EPAS1 と SP1 の結合を阻害し、両者の IL31 プロモーター上の特定部位へのリクルートを阻害することを明らかにした。また、IPHBA の類縁化合物を 201 種類合成し解析することで、構造活性相関を明らかにした。

以上より、IPHBA は EPAS1 による IL-31 産生を抑制する薬剤の開発につながる可能性がある。