

## 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

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)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	福本 敏
	副 査	九州大学	教授	山座 孝義
	副 査	九州大学	教授	前田 英史

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

IL-31 は、アトピー性皮膚炎 (AD) に関連する主要な痒み物質である。IL-31 受容体に対する特異的な抗体は、アトピー性皮膚炎患者の掻痒感を軽減することが示されているが、IL-31 産生を抑制する治療法はまだ確立されていない。T<sub>H</sub>細胞による IL-31 の産生は、SP1 と協調して *IL31* プロモーターを活性化する転写因子 EPAS1 に決定的に依存している。そこで本研究では、T<sub>H</sub>細胞による IL-31 産生を選択的に阻害する低分子阻害剤の開発を目的としている。

*IL31* プロモーターの活性化を媒介する EPAS1 をドキシサイクリンの存在下で誘導発現させたレポーター細胞株を作製し、9600 化合物のスクリーニングを行った。さらに、選択した化合物を AD の自然発症モデルマウスの T<sub>H</sub>細胞と AD 患者の T<sub>H</sub>細胞を用いて検討した。4- (2- (4- isopropylbenzylidene) hydrazineyl) benzoic acid (IPHBA) が IL31 誘導の阻害剤として同定された。IPHBA は、非特異的な T 細胞の増殖には影響を与えなかったが、AD モデルマウスおよび AD 患者の T<sub>H</sub>細胞による抗原誘導性の IL-31 産生を他のサイトカイン産生や低酸素反応に影響を与えることなく阻害した。これに伴い、IL-31 を産生する T<sub>H</sub>細胞をマウスへ移入して生じる掻破行動は、IPHBA をマウスに経口投与すると軽減された。その結果、IPHBA は EPAS1 と SP1 の結合を阻害し、両転写因子の *IL31* プロモーターの特定部位へのリクルートが阻害されることがわかった。また、201 種類の類似化合物を合成・解析することで、IPHBA の構造活性相関を明らかにした。

以上の結果から、IPHBA は、EPAS1 による IL-31 産生を抑制することにつながる可能性のある薬剤であると考えられた。これらの知見により、AD 患者に対する新たな治療法の提供に貢献できる可能性が示唆された。よって博士 (歯学) の学位授与に値する。