

2023年7月31日

報道関係者 各位

表皮細胞における転写因子 SOX2 が 褥瘡（じょくそう）の発症抑制に関わることを解明

褥瘡*1（じょくそう）は車イスやベッドなどの硬い部位によって、臀部やかかとの皮膚が圧迫されて生じるキズ（潰瘍）であり、高齢者に生じることが多いです。一旦生じた皮膚潰瘍は難治であり、褥瘡の発症予防や早期治癒を目指した治療薬が切望されています。褥瘡の発症には虚血再灌流障害（虚血になっていた組織に血液が再度流れ込むことで生じる炎症）により生じる酸化ストレス、血管の傷害、炎症を生じる免疫反応、細胞死など様々な要因が関与していることが明らかになりつつありますが、未だ革新的な治療薬の開発には結びついていません。

遺伝子の発現を調整する転写因子*2の1つである SOX2 は幹細胞の制御に寄与するタンパク質で、2012年のノーベル賞を受賞したことで有名な iPS 細胞を作る際に導入する4つの遺伝子（Yamanaka factors）の1つとしても知られています。本研究の共同研究者である米国 NIH の研究グループ（NIAMS, Laboratory of Skin Biology）は口腔粘膜で傷が治りやすい理由の1つとして、口腔粘膜上皮において高発現する SOX2 が寄与することを示しました。しかし、褥瘡の病態における SOX2 の役割や影響については未だ十分に研究が進んでいませんでした。

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講座（群馬県前橋市）は、皮膚の表皮細胞における SOX2 が褥瘡の病態において潰瘍の形成に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。マウスを用いた実験において、SOX2 は褥瘡部位の表皮細胞で一過性に発現が上昇していることを見出しました。また表皮細胞特異的 SOX2 過剰発現マウスでは褥瘡の傷の大きさが小さくなることも発見しました。その機序として表皮細胞における SOX2 は転写因子である Nrf2*3 の活性化を増強させ、さらに抗酸化作用を有する成長因子の amphiregulin (AREG) の産生を上昇させることで酸化ストレスや血管傷害、炎症性サイトカインの上昇、アポトーシスを抑制し褥瘡の潰瘍形成を抑制することを解明しました。

さらに組み換え AREG タンパクを投与することでマウスの褥瘡部に生じる潰瘍が生じにくくなることも分かりました。

本研究の成果によって、表皮細胞における SOX2 が褥瘡部位における酸化ストレス応答を増強し、炎症や血管傷害を抑制することで褥瘡の病態を制御していることが明らかになりました。今後組み換え AREG タンパクの注射や外用剤などの新たな薬剤の開発につながることを期待されます。

1. 本件のポイント

- 転写因子 SOX2 は酸化ストレスにより表皮細胞において発現が亢進することを見出した。
- 表皮細胞特異的 SOX2 過剰発現マウスは、正常マウスよりも褥瘡の潰瘍が小さくなることを示した。
- 表皮細胞特異的 SOX2 過剰発現マウスでは褥瘡の部位における酸化ストレス応答が増強し、血管傷害や炎症性サイトカイン*4の発現を抑制し、AREG などの抗酸化ストレス因子の発現を増加した。
- 組み換え AREG タンパクの治療によってマウスの褥瘡の潰瘍の大きさが縮小した。
- 今回の報告は、SOX2 は酸化ストレスにより発現が亢進し、Nrf2 シグナルの活性化および AREG の産生を促進することで酸化ストレスによる組織傷害を軽減し、褥瘡の潰瘍形成を抑制する機序を解明した。

2. 本件の概要

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講座の内山明彦（うちやまあきひこ）講師らの研究グループ（茂木 精一郎教授）は、金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域細胞医学研究分野（岩脇隆夫教授）、米国国立衛生研究所（National Institutes of Health (NIH), National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS), Laboratory of Skin Biology）（Principal Investigator: Maria I. Morasso, Ph.D.）との共同研究により、褥瘡（じょくそう）の発症や増悪するメカニズムを明らかにしました。

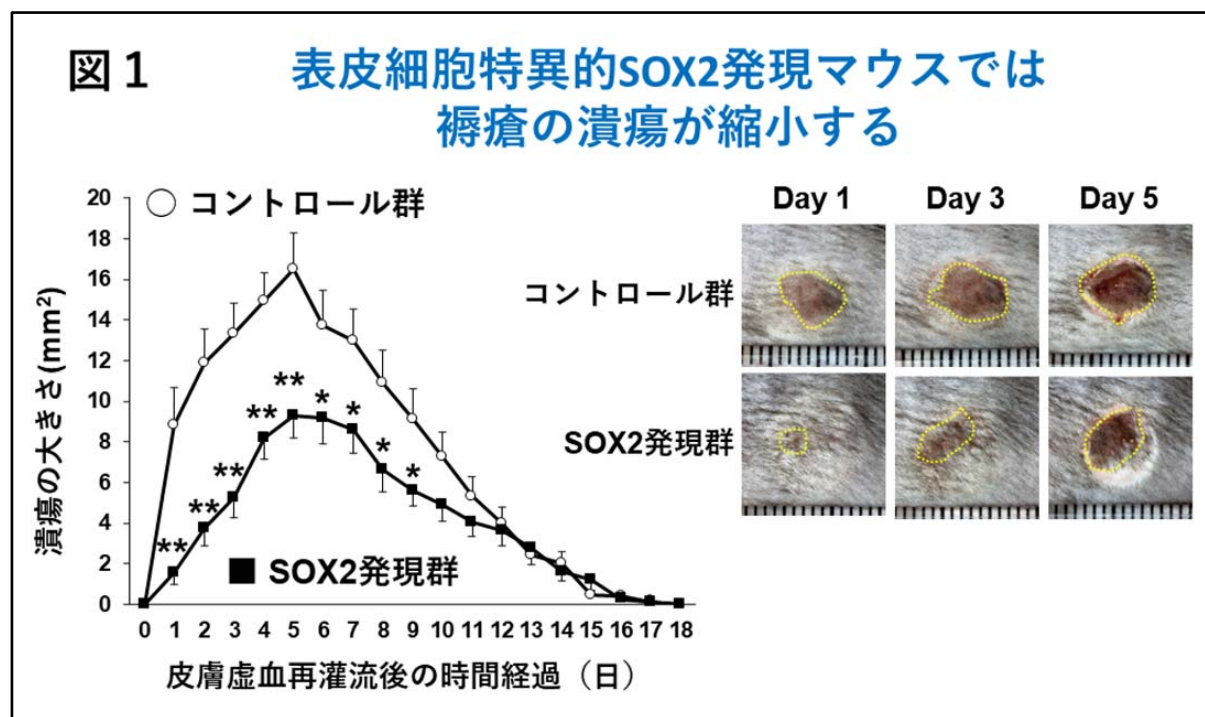
加齢による変化（脂肪・筋肉量の低下、骨突出、免疫能低下、知覚低下、創傷治癒力低下など）によって高齢者では褥瘡が生じやすく治りにくいことが知られています。超高齢者社会を迎えている我が国では、褥瘡患者数も増加し、褥瘡治療の医療費や人件費も増大しているため、褥瘡の予防・治療・管理の重要性は高まっています。

転写因子 SOX2 は生命の発生過程や幹細胞の制御などに寄与することが知られています。NIH の研究グループは以前に転写因子 SOX2 を皮膚の表皮細胞に発現させることで皮膚

の傷が治りやすくなることを示しました。しかし、SOX2 が他の皮膚の傷に関連する疾患、特に褥瘡にどのような影響を及ぼしているのかは未だ十分に研究が進んでいませんでした。

そこで本研究では、転写因子 SOX2 が及ぼす褥瘡への影響を解明し、さらに SOX2 のターゲットである amphiregulin (AREG) の組み換えタンパク質を用いた新たな治療薬の開発の可能性について検討することを目的としました。

マグネットを用いた皮膚の圧迫による褥瘡モデルマウスを用いた検討において、圧迫部位に生じる褥瘡部では一時的に表皮細胞で SOX2 の発現が亢進しました。さらに、表皮細胞に特異的に SOX2 を過剰発現させる遺伝子組み換えマウスと通常のマウスを比較しました結果、SOX2 を発現するマウスでは皮膚の圧迫による褥瘡の大きさが有意に縮小することを発見しました (図 1)。

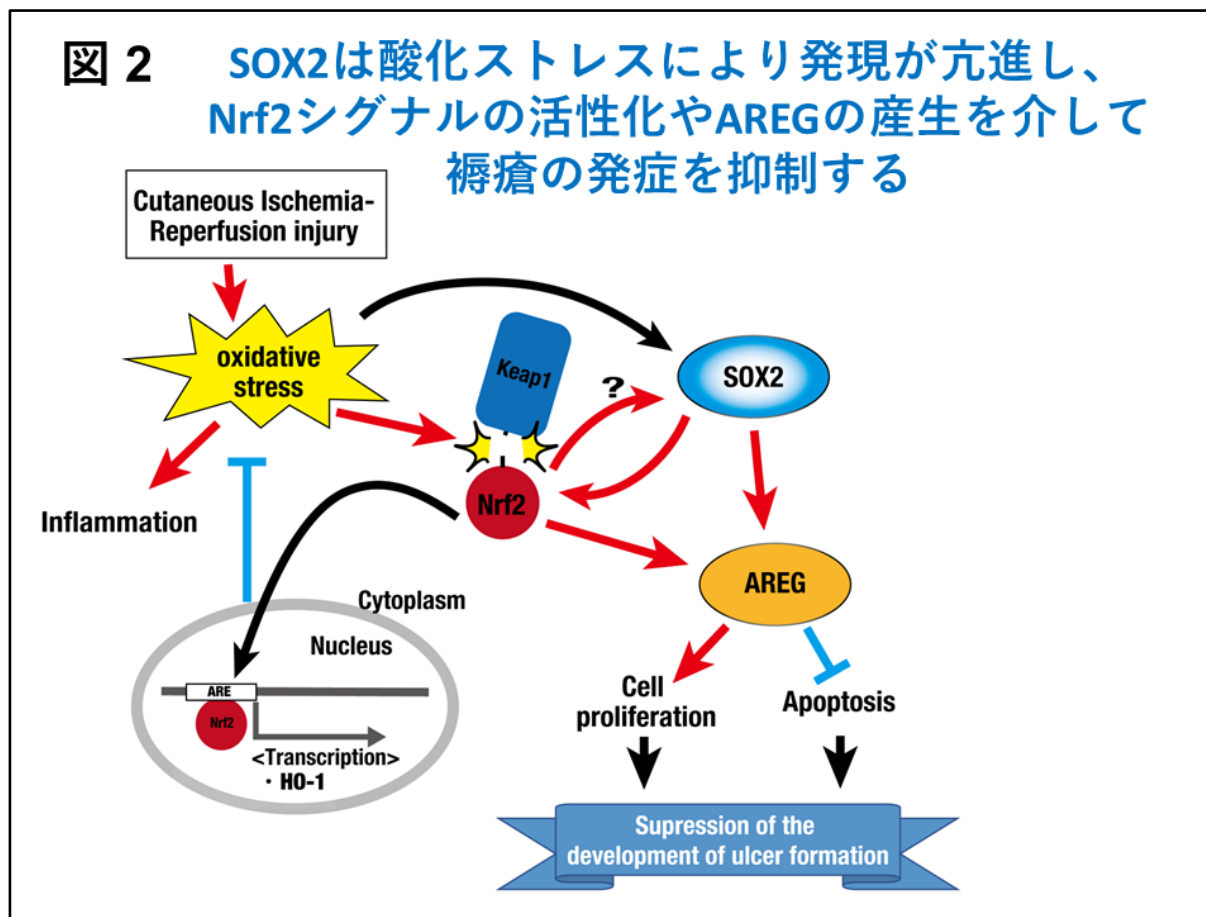


褥瘡の潰瘍部では酸化ストレスの結果、炎症を引き起こす細胞やサイトカイン (iNOS, TNF- α) が増え、血管傷害による低酸素の環境や細胞死を生じます。さらに機序を解明するために、マウスの褥瘡部位における炎症細胞浸潤や炎症性サイトカインの発現、低酸素領域、血管量について検討しました。その結果、SOX2 を発現させたマウスでは正常のマウスと比較して、炎症細胞数 (好中球、マクロファージ) や炎症性サイトカイン (iNOS, TNF- α) の発現、低酸素領域や血管傷害が軽減していました。さらに酸化ストレス応答因子である Nrf2 シグナルが亢進し、抗酸化因子 (HO-1) や AREG の発現が増加していました。

さらに表皮細胞や線維芽細胞、血管内皮細胞を用いた細胞レベルの実験において、組み換え AREG タンパクが、酸化ストレスの結果生じる活性酸素種の産生や細胞死を抑制することも見出しました。

最後に、マウスを用いた実験において組み換え AREG タンパクの局所注射による治療によって、褥瘡の大きさが縮小することを見出しました。

本研究結果から、転写因子 SOX2 による褥瘡の病態制御の機序についてまとめました(図 2)。表皮細胞において SOX2 は酸化ストレスで発現が一過性に上昇します。表皮細胞に SOX2 をさらに強く発現させることで Nrf2 シグナルの活性化を亢進させ、抗酸化作用を増強します。さらに表皮細胞における SOX2 は AREG などの成長因子の産生を介して活性酸素種の産生を抑制し、アポトーシスや炎症性サイトカインの産生を軽減させることで褥瘡の潰瘍形成を軽減します。



今回局所注射した組み換え AREG タンパクは、酸化ストレスによって生じる細胞の活性酸素種の産生やアポトーシスを抑制しました。表皮細胞における SOX2 の発現を増やすことや組み換え AREG タンパクを局所注射することで褥瘡の重症度が改善しました。

本研究の成果によって、AREG を治療ターゲットとした新たな褥瘡の治療アプローチの可能性が見出されました。組み換え AREG タンパクの注射薬や外用剤などの新たな薬剤の開発につながる可能性もあると考えられます。

本研究の成果は令和 5 年 7 月 27 日に Journal of Investigative Dermatology(米国研究皮膚科学会誌)に掲載されました。

Keratinocytes-specific SOX2 overexpression suppressed pressure ulcer formation following cutaneous I/R injury via enhancement of amphiregulin production

Yuta Inoue^{1#}, Akihiko Uchiyama^{1#*}(論文責任者), Syahla Nisaa Amalia¹, Mai Ishikawa¹, Keiji Kosaka¹, Akiko Sekiguchi¹, Sachiko Ogino¹, Yoko Yokoyama¹, Ryoko Torii¹, Mari Hosoi¹, Ryoko Akai², Takao Iwawaki², Maria I. Morasso³ and Sei-ichiro Motegi¹

1. Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine
2. Division of Cell Medicine, Department of Life Science, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University
3. Laboratory of Skin Biology, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases,

These authors contributed equally to this work.

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 若手（20K17340）・基盤 C（22K08400）、日皮会基礎医学研究費(資生堂寄付)、公益社団法人 中富健康科学振興財団および公益財団法人 コーセーコスメトロジー研究財団による支援を受けて行われました。

掲載サイト

<https://www.jidonline.org/>

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科学講座 講師 内山 明彦（うちやま あきひこ）

【取材に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課法規・広報係

TEL：027-220-7895 FAX：027-220-7720

E-MAIL：m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp

【用語説明】

***1 褥瘡**・・・患者が長期にわたり同じ体勢で寝たきりになったり、座り続けた場合に、体と支持面（多くはベッド）との接触部位で血行不全（虚血）となって、周辺組織に壊死・潰瘍を起こすものをいう。

***2 転写因子**・・・DNA の特定の塩基配列に結合しターゲット遺伝子の発現を制御するタンパク質で様々な生体機能に寄与する。

***3 Nrf2**・・・酸化ストレスにおいて活性化する転写因子。抗酸化応答配列を介して抗酸化の遺伝子発現を活性化する。

***4 サイトカイン**・・・細胞から分泌される低分子のタンパク質で細胞間相互作用に関与する。TNF- α (tumor necrosis factor- α) やインターロイキン(Interleukin: IL)などが含まれる。