

# マルホ皮膚科セミナー

2017年2月9日放送

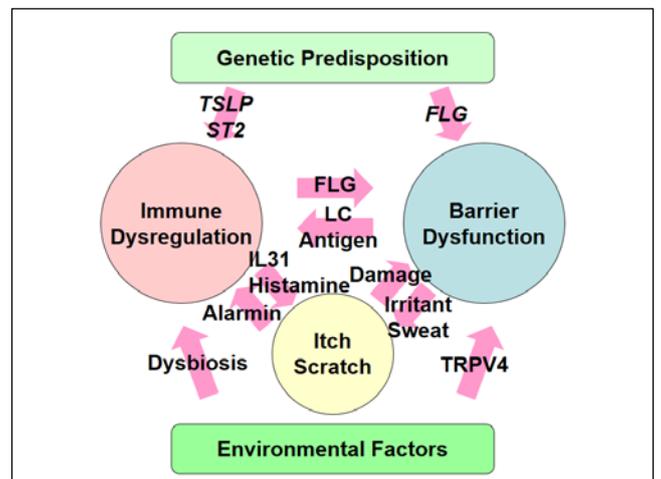
「第65回日本アレルギー学会 ② シンポジウム8-4

皮膚バリア機能異常とアレルギー発症のメカニズム」

国立成育医療研究センター研究所  
免疫アレルギー・感染研究部長 松本 健治

## はじめに

京都大学皮膚科の梶島先生が総説で述べておられる通り、アトピー性皮膚炎の病態にはバリア機能障害 (Barrier dysfunction)、免疫応答の異常 (Immune dysregulation) および掻痒 (Itching) の3つの要素が重要と考えられます。これら3つの要素はそれぞれが独立して作用するのではなく、相互作用をもち、またそれぞれが遺伝的要因や環境要因によって影響を受けると考えられます。本日はこれらの要素のうち、皮膚バリア機能障害がどのようにアトピー性皮膚炎の発症に繋がるかについて解説致します。



## filaggrin の機能喪失変異

外界と接する皮膚は、組織の構造的なバリアと、天然保湿成分や脂質などによる機能的なバリアによって生体を外界から保護しています。

皮膚のバリア機能を司る filaggrin の機能を喪失する遺伝的な変異が、アトピー性皮膚炎の強いリスクとなること、バリア機能の低下に相関する皮膚からの水分蒸散量が乳

幼児期のアトピー性皮膚炎の発症を予測できること、更に、乳児期早期からの保湿剤の塗布がアトピー性皮膚炎の発症を抑制するとの報告から、皮膚バリア機能の異常はさまざまな経路を介して、皮膚の炎症を惹起し、ひいてはアトピー性皮膚炎の発症に関与することは間違いありません。

一方、filaggrin 単独のノックアウトマウスはアトピー性皮膚炎様の湿疹を自然発症しないことや、filaggrin の機能喪失変異は北海道ではアトピー性皮膚炎の有意なリスクですが、石垣島ではリスクとはならないことは、アトピー性皮膚炎の発症には、バリア機能の異常以外の要因も重要な役割を演じることを強く示唆しています。

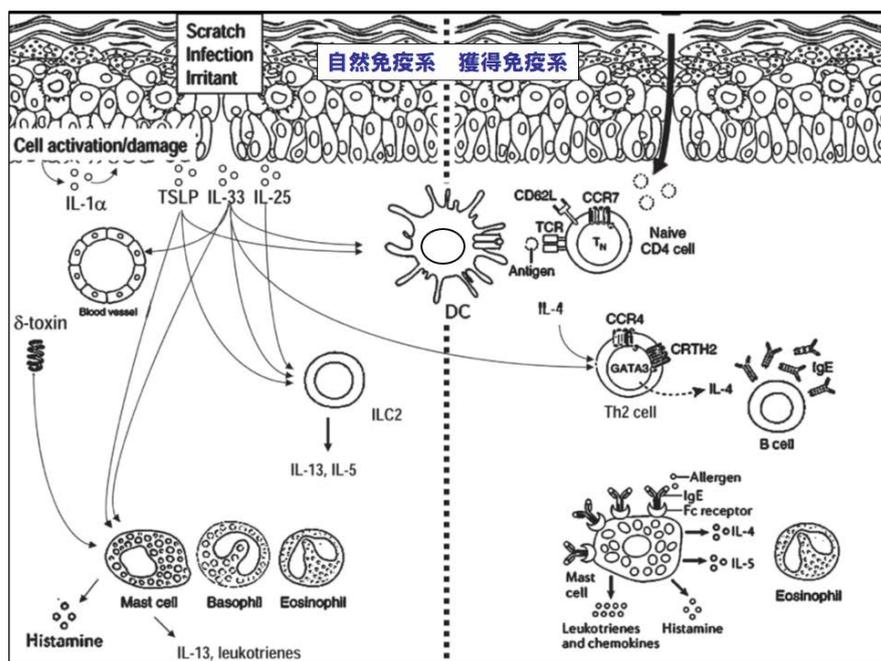
現在までに、ネコの飼育の有無や気温、湿度、汗、皮膚の細菌叢、特に黄色ブドウ球菌の感染などの環境要因が、filaggrin の機能喪失変異と関連してアトピー性皮膚炎の発症が規定する、いわゆる Gene-Environment interaction がある、あるいは単独で発症に関与すると報告されています。

### 環境要因と免疫応答の異常をつなぐ鍵は皮膚の搔爬にある

それでは、これらの環境要因はどのようにしてアトピー性皮膚炎の発症に繋がるのでしょうか？私はこれらの環境要因と免疫応答の異常をつなぐ鍵は皮膚の搔爬にあると考えています。すなわち、皮膚を強く搔爬することによって上皮細胞の破壊および活性化が起こり、上皮細胞から産生放出されるサイトカインが、各種の細胞を活性化することがアレルギー性炎症を惹起すると考えられます。

多くのサイトカインは刺激によって産生誘導されるタンパクですが、アトピー性皮膚炎の発症には、皮膚細胞に恒常的に発現している二つのサイトカイン IL-33 と IL-1 $\alpha$  が重要な役割を演じていると考えられます。このように細胞内に恒常的に存在し、細胞傷害によって放出されて免疫応答を惹起するタンパクをアラミンとよびます。

IL-33 は皮膚の上皮細胞や血管内皮細胞の核内に恒常的にタンパク質として存在しており、ネクロシス、すなわち細胞膜の破壊によって細胞外に放出されて作用を発揮するアラミンです。血が出るほどかきむしる、という訴えに臨床現場ではしばしば遭遇し



ますが、実際にアトピー性皮膚炎患者の血清で IL-33 濃度は高く、特に紅斑や掻爬の程度と IL-33 の濃度が相関することが報告されています。

また、IL-1 $\alpha$  も IL-33 と同様に上皮細胞にタンパクとして含有されています。上皮細胞の傷害、たとえばマウスモデルでテープストリッピングで表皮を破壊すると、所属リンパ節では IgE の産生や好酸球の誘導に関わるサイトカインを作る免疫応答が誘導されると報告されています。このような免疫応答は表皮に含まれている IL-1 $\alpha$  が TSLP というサイトカインの産生を介して誘導していることが明らかになっています。このような免疫応答は抗原特異的な反応では無く、組織の障害によって惹起される免疫応答ですので、自然免疫系の活性化と呼びます。

こうして産生された IL-33 や TSLP は様々な組織細胞や近年発見されました自然リンパ球 (特に group 2 Innate lymphoid cell、ILC2)、あるいはマスト細胞などの活性化を介して好酸球性炎症を誘導すると考えられます。また、興味深いことに、これらのサイトカインは抗原提示細胞も活性化し、これらのサイトカインで活性化された抗原提示細胞はナイーブな T 細胞を IgE 抗体産生や好酸球増多に誘導する Th2 型のヘルパー T 細胞に分化させることも知られています。

更に湿疹の早期の所見である紅斑の部位では、皮膚の抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞が、表皮のタイトジャンクションの直下まで遊走し、その樹状突起を機能的に正常なタイトジャンクションを突き破って皮膚表面に伸ばし、抗原の取り込みを可能にしていることが報告されています。こうした湿疹面への外来タンパクの曝露が経皮的な感作を促進すると考えられます。現在この湿疹面への曝露が小児の食物抗原に対する感作の最も重要な経路であると考えられています。

また、アレルギー性炎症局所で産生されるサイトカインである IL-13 は皮膚のバリア因子である filaggrin の産生抑制だけでなく、抗菌ペプチドの産生を抑制して、バリア傷害や細菌感染を促進してアトピー性皮膚炎の病態の形成に関与すると考えられます。

さらに黄色ブドウ球菌の産生する V8 プロテアーゼは上皮細胞を直接消化してバリア傷害を誘導しますし、黄色ブドウ球菌の産生する delta-toxin は単独でマスト細胞の脱顆粒を誘導してヒスタミンによる掻痒を誘導します。

このように掻痒が上皮細胞の傷害を引き起こし、刺激物質の侵入、皮膚の過敏性亢進を介して掻痒を引き起こす、いわゆる itch-scratch cycle がアトピー性皮膚炎の悪化に重要な役割を演じることがよく知られています。

一方、先ほど述べたように、黄色ブドウ球菌の感染がマスト細胞のヒスタミン遊離を

介して搔痒を惹起し、あるいは皮膚から浸入した抗原が IgE を介してマスト細胞の脱顆粒を誘導して搔痒を惹起し、皮膚の搔爬による傷害によって誘導されるサイトカインが皮膚のバリア機能低下だけでなく抗菌物質の産生低下を介して黄色ブドウ球菌の感染を惹起する、というあらたな itch-scratch cycle の存在が想定されます。

こうした一連の免疫応答のほとんどは、湿疹の初期にはステロイドの外用で抑制が可能ですので、早期の治療開始は重要な意義を持つと思われます。特に先にもお話した通り、アトピー性皮膚炎は食物アレルギー発症の強いリスクですので、とりわけ乳幼児期の顔の湿疹の発症予防や適切な治療がアレルギーマーチの抑制に繋がる重要な課題と考えられます。

今後はバリア機能に関わる filaggrin の産生調節や適切な保湿剤の使用によってバリア機能の障害を防ぐこと、免疫応答を制御するステロイド剤や免疫抑制剤の適切な使用、搔痒の有効なコントロールなどを、個別の症例毎に最適化することで、より副作用の少ないアトピー性皮膚炎の治療が可能になると期待されます。

