

マルホ皮膚科セミナー

2021年7月5日放送

「第36回日本臨床皮膚科医会 ⑥

シンポジウム21-1 皮膚バリアの生理機能とその異常」

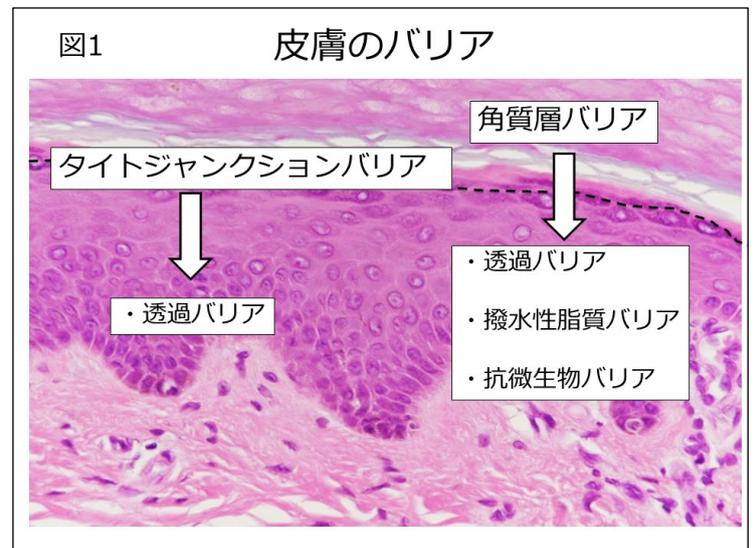
浜松医科大学 皮膚科
教授 本田 哲也

はじめに

本日は、「皮膚バリアの生理機能とその異常」というタイトルで、お話をさせていただきます。

皮膚という臓器は、生体を外界と隔てる重要なバリア臓器の一つであります。皮膚のバリア機能には、角質層によるバリア、タイトジャンクションによるバリアという二つの物理的バリアが存在します(図1)。これらの皮膚バリアにより、微生物や抗原などの外界の異物の生体侵入が阻止され、また体内からの水分蒸散が防がれています。これらバリア機能が遺伝的要因、環境的要因などで破綻すると、様々な免疫反応が誘導・惹起され、各種炎症性皮膚疾患の増悪や、アレルギー疾患発症誘導につながってきます。すなわち、皮膚バリアの理解は、皮膚炎症・免疫病態の理解にも大いに関係することになります。

従って今日は、まず皮膚バリアの基本をおさらいし、その後、その破綻がどのような疾患や免疫病態を生じ得るかについて解説したいと思います。



皮膚バリア：角質層バリアとタイトジャンクションバリア

皮膚バリアの一つの角質層バリアの重要な機能ですが、主に透過性バリア、撥水性脂質バリア、抗微生物バリアとしての機能を持ちます。これらを構成する代表的要素として、角質層ではフィラグリン、細胞間脂質としてはセラミド、コレステロール、遊離脂肪酸、また抗微生物機能としてデフェンシンなどの抗菌ペプチドが挙げられます。また、角質細胞間を隙間なく接着することは、角質層バリア機能維持に極めて重要であります。その代表的接着構造として、コルネオデスモゾームが挙げられます。

一方、タイトジャンクションバリアは、表皮顆粒層の最上層で形成されるバリアになります。タイトジャンクションの主要構成分子は claudin1、ZO-1 などが挙げられます。タイトジャンクションの主な機能は水分蒸発を防ぐことですが、外界からの抗原侵入を防ぐ機能も持っています。

バリア構成分子の障害と皮膚疾患：フィラグリンとアトピー性皮膚炎

さて、バリアを構成するこれら因子の産生が様々な原因で障害されると、正常なバリア構造・バリア機能が失われてしまいます。バリア機能障害を認める代表的疾患として、アトピー性皮膚炎が挙げられます。アトピー性皮膚炎のバリア機能低下と関連の深い分子がフィラグリンであります。一部のアトピー性皮膚炎患者では遺伝的にフィラグリン産生障害を伴っています¹。

フィラグリンは、表皮の顆粒層にある、ケラトヒアリン顆粒から放出されたプロフィラグリンから形成されます。フィラグリンは天然保湿因子のもととなり、水分保持に重要です。また角質層のケラチン構造を制御し、角質層バリア機能に重要な役割を果たします(図 2)。従って、フィラグリン低下は角質層バリア機能低下をもたらし、アトピー性皮膚炎患者の皮膚乾燥症状の一因と考えられています。

さらにフィラグリンは皮膚 pH (弱酸性) の維持にも重要であります。適切な皮膚 pH 維持は、細菌などの微生物からの防御に重要であり、フィラグリン低下により、微生物からの防御機能が低下し、皮膚細菌叢を変化させ、アトピー性皮膚炎症状の増悪・そう痒を誘導している可能性が指摘されています。また、皮膚 pH 上昇はセリンプロテアーゼなどの酵素活性を誘導し、結果としてケラチノサイトからの thymic stromal lymphopoietin(TSLP)の産生増強につながるという研究も報告されています。TSLP は、アトピー性皮膚炎に関係の深い type2 炎症の誘導に関与します。また、末梢神経に作用し

図2

フィラグリンの多様な働き

保湿

- ・天然保湿因子による水分保持
- ・ケラチノサイト・表皮構造の維持
- ・タイトジャンクションの維持(?)
- ・脂質の分泌(セラミド、遊離脂肪酸)

免疫系

- ・皮膚のpH(弱酸性)の維持
- ・抗原侵入の防御
- ・微生物の防御

痒みメディエーターとしての機能も報告されています。また、フィラグリンを欠損させたマウスでは、抗原に対する感作の亢進や、アトピー性皮膚炎様の皮膚炎の自然発症が報告されています²。また、ヒトにおいても、フィラグリン低下により抗原侵入の防御能が低下し、食物抗原などに対する経皮感作リスクが上昇することが報告されています³。従って、フィラグリン産生低下はアトピー性皮膚炎の免疫学的病態形成や、そう痒、また抗原感作促進に寄与している可能性が考えられます。

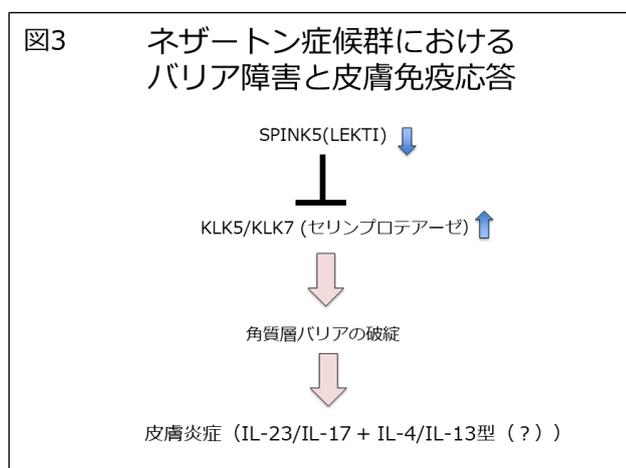
バリア構成分子の障害はアトピー性皮膚炎を誘導するか？

一方で、フィラグリンの低下は必ずしもアトピー性皮膚炎を誘導するわけではありません。アトピー性皮膚炎でフィラグリン遺伝子に変異があるのはごく一部であり、また尋常性魚鱗癬患者は、フィラグリン遺伝子に変異がありますが、アトピー性皮膚炎を発症するとは限りません。従って、フィラグリンの産生障害はアトピー性皮膚炎病態形成に関わっているとは思われますが、その発症の必要条件でも十分条件でも無いようでもあります⁴。

その他のバリア構成分子についても同様に、必ずしもその障害がアトピー性皮膚炎様の皮膚炎を誘導するわけではありません。例えば角質層バリアの構成成分の一つであるセラミドを欠損させたマウスは、皮膚炎を自然発症しますが、Th17型の皮膚炎であり、むしろ乾癬に近いサイトカイン環境の皮膚炎であることが報告されています⁵。また、タイトジャンクションについても、タイトジャンクションの構成分子の一つ、claudin1を欠損させたマウスにおいても、皮膚炎を自然発症しますが、そのサイトカイン環境はTh1/Th17型と報告されています⁶。このように、バリア機能障害は皮膚炎誘発に関与しますが、その他の環境因子、常在細菌叢、遺伝的因子などが合わさり、免疫反応の最終的な方向性が決定されるように思われます。

ネザートン症候群と皮膚バリア・炎症病態

バリア機能障害と皮膚免疫を考える上で、ネザートン症候群において近年興味深い知見が集積しておりますので、最後にそれを紹介したいと思います。ネザートン症候群は、LEKTIと呼ばれる蛋白をコードする遺伝子(*SPINK5*)の変異により発症する遺伝性疾患であります⁷。LEKTIはセリンプロテアーゼの一種であるカリクレイン(KLK)の活性を抑制する機能を持っています。そして、カリクレインは、角質細胞間の接着に重要な分子であるコルネオデスモゾームを生理的に分解する機能を持っています。つまり、ネザートン症候群では過剰にカリクレインが活性化してしまい、コルネオデスモゾームが必要以上に分解され、角質バリアが障害されている状態になっています(図3)。



さて、ネザートン症候群患者は、臨床的にアトピー性皮膚炎様の皮膚炎を発症することから、角質層バリア機能障害から **type2** 炎症誘導につながると考えられていました。しかし、ネザートン症候群病変部皮膚の遺伝子発現を解析すると、**IL-13** や **CCL17** といった、**type2** 炎症に関係の深いサイトカイン/ケモカインはほとんど上昇していない、あるいはごく軽度の上昇に止まっており、むしろ、**IL-17** や **IL-23** といった、**Th17** 系のサイトカインが上昇していると報告されました⁸。さらに、ネザートン症候群に対し抗 **IL-17A** 抗体を投与すると、皮膚炎症状が改善するといった症例報告も出ております⁹。すなわち、角質層バリア機能障害により、**Th17** 型の皮膚炎症が生じている可能性が出ています。ただ、これらの報告の一方で、ネザートン症候群に抗 **IL-4** 受容体抗体を投与することで、症状が改善したという症例報告も出てまいりました¹⁰。この場合は、角質層バリア機能障害により、**type2** 炎症が誘導されていたということになります。

このように、バリア機能障害は必ずしもアトピー性皮膚炎様の **type2** 炎症を誘導するわけではないですが、皮膚炎症の惹起・免疫応答に極めて重要であることが窺われます(図 4)。

図4

皮膚バリア構成因子の機能障害



+環境的因子、遺伝的因子

種々のタイプの皮膚免疫応答
(**type2**炎症、**IL-23/IL-17 axis**)

おわりに

本日は、皮膚バリア機能とその障害をもたらす皮膚炎症・免疫応答について、アトピー性皮膚炎やネザートン症候群を例に紹介いたしました。これら以外にも皮膚の生理的バリア機能の保持が皮膚免疫の恒常性維持や炎症性皮膚疾患、皮膚アレルギー疾患の発症予防に極めて重要な可能性が多数報告されています。従って、皮膚疾患コントロールにおける皮膚バリア機能保持の重要性は、今後もさらに高まるものと思われま

参考文献

1. Palmer, C.N. *et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* **38**, 441-446 (2006).
2. Floudas, A. *et al.* IL-17 Receptor A Maintains and Protects the Skin Barrier To Prevent Allergic Skin Inflammation. *J Immunol* **199**, 707-717 (2017).

3. Brough, H.A. *et al.* Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol* **134**, 867-875.e861 (2014).
4. Thyssen, J.P. & Kezic, S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* **134**, 792-799 (2014).
5. Nakajima, K. *et al.* Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. *J Invest Dermatol* **133**, 2555-2565 (2013).
6. Tokumasu, R. *et al.* Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**, E4061-4068 (2016).
7. Kishibe, M. Physiological and pathological roles of kallikrein-related peptidases in the epidermis. *J Dermatol Sci* **95**, 50-55 (2019).
8. Paller, A.S. *et al.* An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol* **139**, 152-165 (2017).
9. Barbieux, C. *et al.* Duality of Netherton syndrome manifestations and response to ixekizumab. *J Am Acad Dermatol* (2020).
10. Süßmuth, K. *et al.* Response to dupilumab in two children with Netherton syndrome: Improvement of pruritus and scaling. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2020).