

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2010年9月9日放送

第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会

シンポジウム3「若手が語る基礎免疫・アレルギーの知識」より

「アトピー外来から発信する免疫・アレルギーの知見」

京都府立医科大学大学院 医学研究科 皮膚科学准教授

加藤 則人

## 表皮のバリア機能とアレルギーマーチ

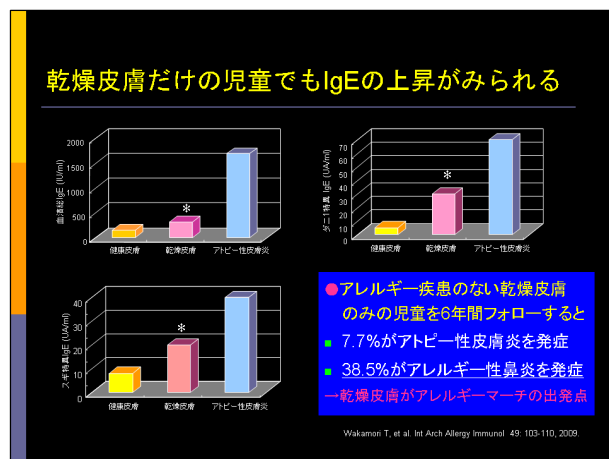
今日は、アトピー外来から発信する免疫・アレルギーの知見についてお話しいたします。

まず、表皮のバリア機能とアレルギーマーチの関係から始めます。

十数年前は、バリア機能の低下による易刺激性がアトピー性皮膚炎の主因で、IgE上昇は二次的な現象であるとするバリア説を主張する学派と、食物・吸入抗原に対するIgE依存性過敏反応がアトピー性皮膚炎の主因で、皮膚のバリア機能低下は炎症による二次的な現象であるとするアレルギー説を主張する学派が、熱く議論をしていました。私たちは約15年前に、表皮のバリア機能とアレルギー反応の関係を調べるために、マウスの表皮バリアをテープストリッピングで破壊すると表皮の抗原提示細胞が活性化すること、すなわち皮膚が乾燥すると抗原特異的な皮膚炎が起こりやすくなることを示しました。また、Spergelらはバリアを破壊した皮膚からの感作は経粘膜感作よりも全身性のアレルギー反応を強く誘導することを報告しました。最近では、角質の天然保湿因子として、表皮のバリア機能に重要な役割を有しているフィラグリンの機能喪失形の

変異がアトピー性皮膚炎患者に高率にみられることとともに、フィラグリンの変異は、喘息の発症や重症度と強い関連がみられることも明らかになりました。

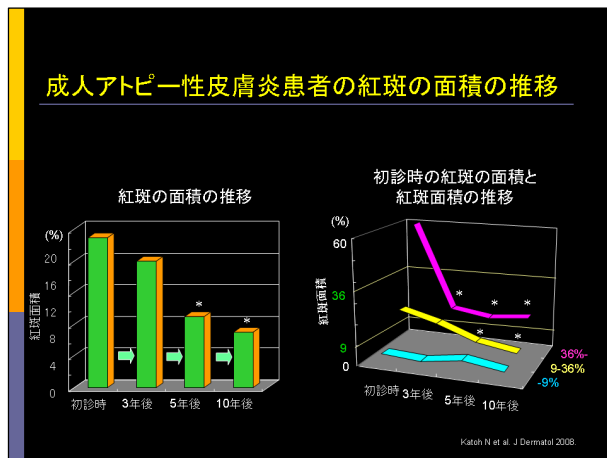
従来から、成長に伴ってアトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎が順に発症していく現象が観察され、アレルギーマーチと呼ばれていました。最近の知見と併せて考えると、このアレルギーマーチは、表皮のバリア機能が低下した皮膚から侵入した環境中のアレルゲンに対して感作が成立し、アトピー性皮膚炎だけでなく、喘息やアレルギー性鼻炎などのアトピー疾患の発症が誘導される現象と理解することができます。実際、私たちが10年以上前から京都府山間部の小中学校で行っている皮膚検診では、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎などのアトピー疾患をもたず、軽度の乾燥皮膚だけを呈する児童でもダニやスギに対するIgEの上昇がみられること、さらにこれらの乾燥皮膚を有する児童を5年間フォローすると、約4割がアレルギー性鼻炎を発症することを疫学的な検討で示してきました。現在は、幼小児期から皮膚の乾燥を防ぐことでアトピー性皮膚炎だけでなく、喘息、アレルギー性鼻炎などアトピー疾患の発症予防ができないかと考えています。



## アトピー性皮膚炎の経過と寛解

アトピー性皮膚炎は、乳児期には表皮バリアの機能低下による刺激性の皮膚炎から始まり、次第にバリア機能が低下した皮膚から侵入した環境中のアレルゲンによるアレルギー炎症も混じるようになり、成人期においては自己免疫反応がみられることもある、という具合に年齢によって病態が異なります。一方で、アトピー性皮膚炎は、標準的な

治療や年齢とともに次第に寛解していくことが知られていますが、この寛解のメカニズムはいまだに明らかになっていません。私たちは、アトピー性皮膚炎患者の血清中や病変部で増加するインターロイキン 16 が皮膚炎を減弱させる効果を有していること、抗原提



示細胞である樹状細胞はアレルゲンによる刺激やヒスタミン、セロトニンなどの炎症メディエータによって、免疫抑制作用を持つインターロイキン 10 を産生する未熟な樹状細胞に分化すること、ハプテンを繰り返し塗布して皮膚炎を惹起するアトピー性皮膚炎モデルマウスの脾臓や病変部などには、myeloid-derived suppressor cells とよばれる炎症阻害作用を有するマクロファージ様の細胞が増加することなど、炎症反応に伴う生体の免疫調節作用を観察してきました。生体が持つ炎症制御反応のメカニズムが今後明らかになれば、いわゆる体質改善によるアトピー性皮膚炎の寛解誘導が可能になることが期待されます。

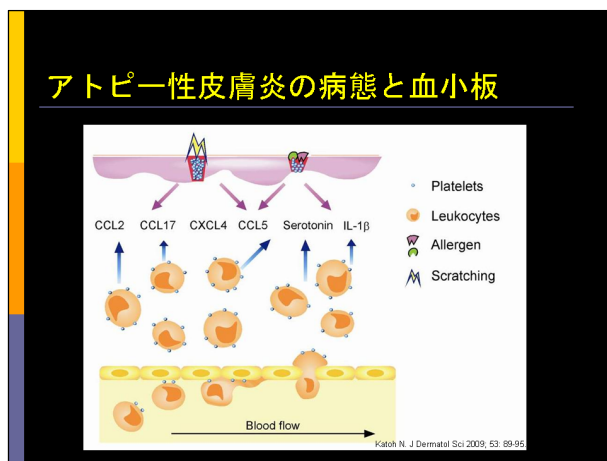
### アトピー性皮膚炎の病態と血小板

アトピー性皮膚炎の病態における血小板の役割に関する我々の研究をご紹介します。アトピー性皮膚炎の皮疹局所では、搔破に伴う出血がみられ、血小板が活性化していることが推測されます。血小板は、さまざまなケモカイン、成長因子、炎症メディエータなどを豊富に含んでおり、止血や血栓形成だけでなく炎症反応にも重要な役割を有していることが、最近になってリウマチや炎症腸疾患などで示されてきました。アトピー性皮膚炎の病態における血小板の役割を解析するために、まずアトピー性皮膚炎患者の血漿中の血小板由来物質の濃度を検討したところ、皮疹のスコアと相関して増加しており、

これらの濃度は治療による皮疹の改善に伴って減少しました。また、血小板が遊離する炎症メディエータであるセロトニンは、単球を活性化するとともにアポトーシスを抑制して寿命を延長させることによって、炎症の慢性化に関与していることが推測されました。

さらに詳細にアトピー性皮膚炎と血小板の関係を検討するため、ハプテン繰り返し塗布によるアトピー性皮膚炎モデルマウスや卵白アルブミンによるアレルギー反応を起こしたマウスの血小板を減少させて観察したところ、これらのマウスでみられる白血球の遊走に伴う炎症反応は、血小板減少マウスでは明らかに減弱すること、また減弱した炎症反応は血小板の再投与によって回復することが分かりました。しかし、血小板と白血球あるいは血管内皮細胞との接着に重要な P-セレクチンのノックアウトマウスの血小板を再投与した場合には、炎症反応の回復はみられませんでした。したがって、炎症に伴って血小板の表面に発現する P-セレクチンと白血球あるいは血管内皮細胞との接着が、白血球の皮膚組織への浸潤による炎症反応の成立に重要であることが分かりました。次に、活性化した血小板が遊離する物質を含む上清を皮膚組織に注射すると、皮膚の炎症反応が惹起されましたが、この上清をいくつかのケモカインに対する抗体で前処理しておくことで、炎症反応が惹起されなくなったことから、皮膚炎の成立には皮膚組織中の血小板が遊離するケモカインも重要な役割を有していることが分かりました。最後に、

血小板の機能を抑制する抗血小板薬をマウスに内服させることによって、マウスの皮膚でのアレルギー反応が減弱することも分かりました。以上のことから、血小板は白血球あるいは血管内皮細胞との接着や、組織への遊走に重要な役割を有しており、アトピー性皮



膚炎をはじめとする皮膚の炎症反応の成立に深く関わっていることが示唆されました。

今後も、多様性に富むアトピー性皮膚炎の病態解析することによって、病態に応じたより選択的な治療法や予防法の開発を目指して行きたいと考えています。