

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

2015年8月6日放送

「第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会⑥シンポジウム6-3

「アクネ桿菌を介した毛包脂腺系疾患の炎症発症のメカニズム」

東北大学大学院 皮膚科
准教授 山崎 研志

はじめに

今回は、「アクネ桿菌を介した毛包脂腺系疾患の炎症発症のメカニズム」と題しまして、自然免疫機構から見た痤瘡の病態を解説いたします。今回の内容は、2014年11月21日から23日に仙台で行われた第44回日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会総会学術大会のシンポジウムでの講演を元にしております。

アクネ桿菌は、善玉菌か悪玉菌か

●常在細菌？日和見感染？

痤瘡は皮膚付属器の毛包脂腺系を病変の主座とする慢性炎症性疾患です。代表的痤瘡疾患である尋常性痤瘡 *acne vulgaris* では、第二次性徴に伴う性ホルモン、特にアンドロゲンの産生・分泌亢進にともなう毛包漏斗部の角化亢進と脂腺の増大による面皰形成が初期病変となります。実際の臨床現場においては、痤瘡患者の多くは二次的な炎症を伴って初めて医療機関を受診する場合がございますので、炎症症状に対する対処が必要ですが、痤瘡の根本治療の為に、面皰に対する対処が不可欠であることを始めに強調しておきます。

さて、本題の痤瘡の炎症に寄与する分子について考えていきます。痤瘡炎症に寄与する因子として、先ず挙げられるものがアクネ桿菌、*propionibacterium acnes* です。名称からも痤瘡 *acne* と関連が深いことが古くから知られています。アクネ桿菌は嫌気性菌であり、嫌気培養下で増殖しやすい細菌です。皮膚では脂腺に多く存在し、一般の好気性菌を主体とした細菌培養検査では、検出されることが少ないので、痤瘡との関連が議論されております。しかしながら、アクネ桿菌の存在は、決して痤瘡に特異的なものではありません。最近の遺

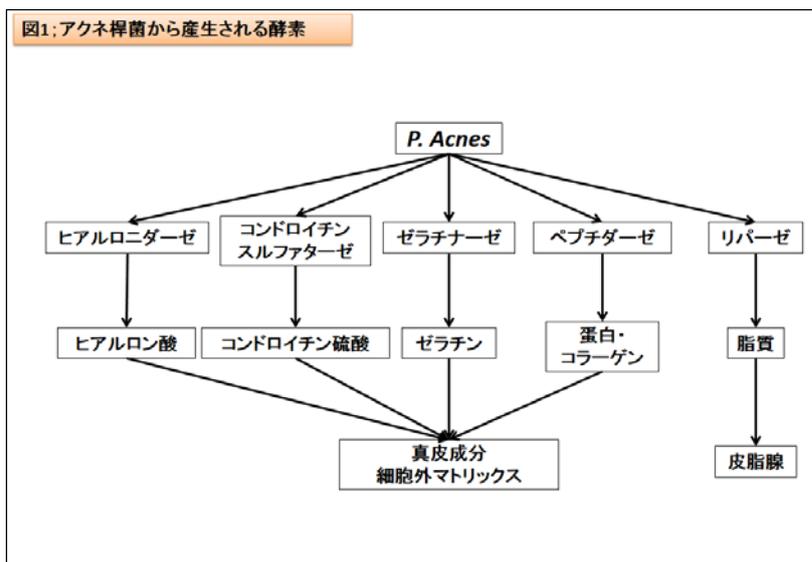
伝子解析技術の進歩に伴い、皮膚や腸管内の細菌を網羅的に調べる microbiome (マイクロバーム) 研究が盛んに行われ、細菌叢と健康や疾患との関連が議論されるようになってきました。Microbiome 技術を用いた皮膚細菌叢解析ではヒト皮膚細菌叢の組成が皮膚の部位によって大きく異なることが明らかになりました。痤瘡の好発部位である顔面においては、アクネ桿菌を含む propionibacterim 属が皮膚細菌叢全体の実に 7 割ほどを占めています (*Science*, Vol. 326. no. 5960, pp. 1694 - 1697, 2009 Dec 18)。このことは、アクネ桿菌の存在は必ずしも痤瘡患者に限ったものではないこと示します。一方で、痤瘡患者のアクネ桿菌は健常皮膚のアクネ桿菌と性質が異なるという報告もあります。痤瘡患者のアクネ桿菌はバイオフィルムの形成能が高いという報告 (*Br J Dermatol* 2012 167, pp50-58) や、重症痤瘡患者のアクネ桿菌の遺伝子系統が異なるといったような報告です (*PLoS ONE* 5(8):e12277. doi:10.1371/ journal.pone.0012277)。これらの研究は、痤瘡のアクネ桿菌が特別であるということを証明しようという試みですが、必ずしも健常皮膚と痤瘡皮膚の成り立ちの全てを説明しうるものではないようです。

痤瘡以外の疾患では、アクネ桿菌は免疫不全状態での日和見感染を起こすことが知られております。また、サルコイドーシスの病変部にもアクネ桿菌の遺伝子が検出されることが報告されており、肉芽腫性変化との関連も示唆されております (*Respiratory Investigation* 51(2013) 56-68)。アクネ桿菌の SAPHO 症候群での関与も論じられています (Govoni M, Colina M, Massara A, Trotta F: SAPHO syndrome and infections. *Autoimmun Rev* 2009, 8:256-259.)。このように、アクネ桿菌は顔面を中心とした皮膚常在細菌であり、痤瘡に特異的な細菌ではないが、場合によっては幾つかの疾患で炎症に関与する細菌といえます。言い方を変えると、感染症の病原体であるかどうかを判断するコッホの原則からみるとアクネ桿菌は痤瘡を感染症とした場合の病原体と言えるものではないが、炎症に関与しうる顔面の皮膚常在細菌といえます。では、細菌が炎症を起こすということはどういうことでしょうか。もう少し、分子レベルで考えてみます。

微生物が炎症・組織障害を起こすということ

●毒素 ⇔ 分解酵素

微生物が周囲組織に障害を来す場合には、大きく分けて二つのメカニズムがあげられると思います。一つは、微生物が産生する毒素による反応です。いわゆる毒素といわれるものの多くは、タンパク分解酵素や脂質分解酵素等の酵

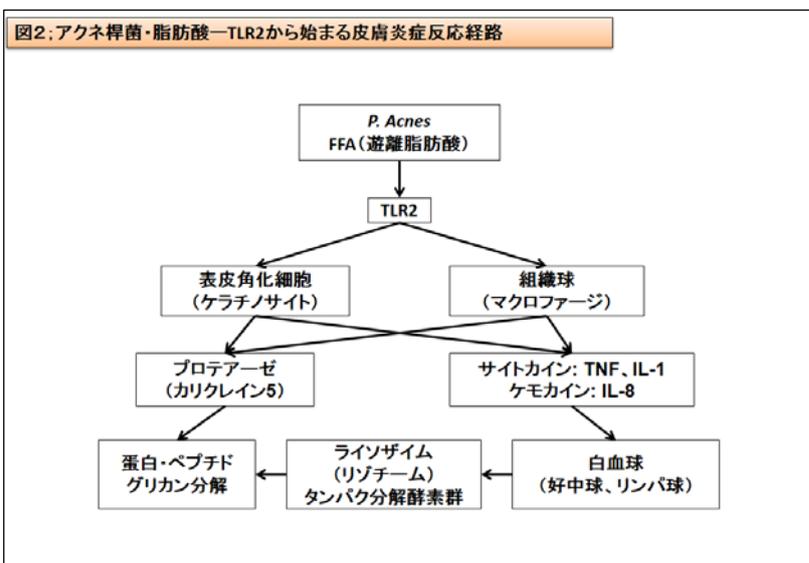


素であり、微生物が産生する酵素は直接周囲の組織を破壊することで組織に障害を来します。アクネ桿菌もタンパク分解酵素やヒアルロン酸分解酵素を産生し、皮膚真皮成分の分解から障害を来すことが想定されます (*Journal Of Clinical Microbiology*, 6, Dec. 1977, p. 555-558) (Holland et al. *BMC Microbiology* 2010, 10:230)。また、アクネ桿菌は脂質分解酵素リパーゼ (triacylglycerol lipase) も産生します。脂腺に局在するアクネ桿菌は、脂腺の脂質を分解して遊離脂肪酸に変えます。遊離脂肪酸は、宿主細胞に刺激を与え炎症性サイトカインの産生を促します。このようにアクネ桿菌から産生される毒素、すなわち酵素が毛包脂腺組織の障害を来すことが痤瘡の病態の一つと考えられます (図1)。

●細菌の存在そのものが炎症になる？ ～宿主の応答；自然免疫機構～

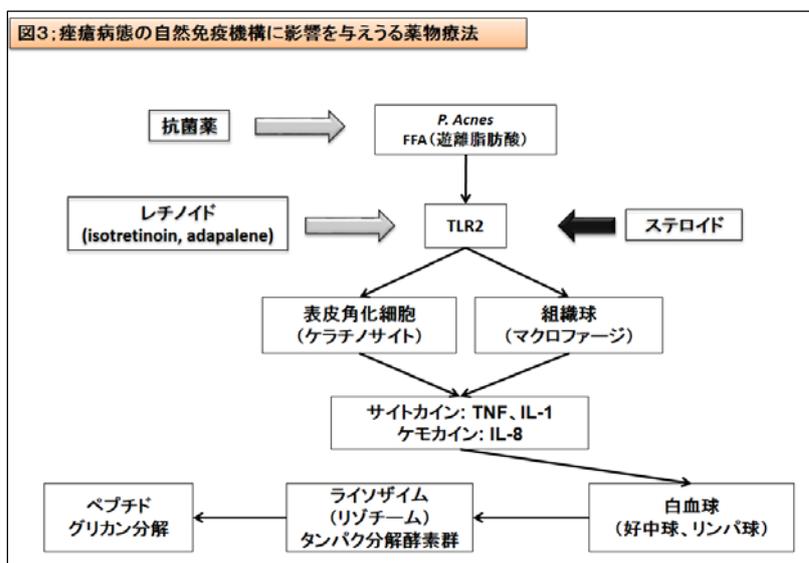
微生物の産物による障害と共に、微生物存在下でのもう一つの炎症機構は、宿主自身の反応によって起こります。アクネ桿菌の存在や遊離脂肪酸の産生は、宿主細胞の自然免疫機構によって感知されます。自然免疫機構の中でも、特に Toll 様受容体 TLR2 によってアクネ桿菌や痤瘡の炎症が引き起こされていることが Kim J らのグループによって明らかにされました (*J Immunol* 169:1535-1541. 2002.)。Kim らは、ヒト痤瘡初期の病変部には TLR2 陽性細胞が集簇していることを確認し、また TLR2 を欠損した細胞はアクネ桿菌による炎症性サイトカイン誘導ができないことを示しました。これらは、宿主細胞が TLR2 を介してアクネ桿菌の存在を認識しなければ、炎症反応が起こらないことを示しています。

皮膚では、表皮角化細胞や組織球 (マクロファージ) などが TLR2 を発現しています。TLR2 の刺激を受けた細胞は、TNF、IL-1 や IL-8 などの白血球を遊走させ活性化させるサイトカインを分泌します。活性化された白血球はリゾチームなどの分解酵素群を放出し、局所の微生物を駆除すると同時にペプチドグリカンなどの細胞外マトリックスも分解し、癬痕形成に至ります。また、表皮角化細胞も TLR2 刺激によってタンパク分解酵素カリクレイン5の分泌を亢進させます。このように痤瘡おける組織反応の一部は宿主の自然免疫応答機構に依存していることを示しています (図2)。



痤瘡治療による自然免疫機構のコントロール (図3)

自然免疫機構が痤瘡炎症に関与するという研究成果を受けて、痤瘡治療による自然免疫機構の制御に注目が集まっています。痤瘡病変におけるTLR2 発現細胞の増加を報告したKimらのグループは、レチノイドが単球のTLR2の発現を減少させることも報告しています (*J Immunol* 174:2467-2470, 2005.)。痤瘡臨床と研究の第一人者であるペンシルバニア州立大学の



Thiboutotのグループは、イソトレチノイン内服療法を行った痤瘡患者から経時的に末梢血単球を分離してアクネ桿菌刺激によるサイトカイン誘導を確認し、イソトレチノイン治療が進むに従ってアクネ桿菌刺激によるTLR2発現誘導とIL-1やIL-6などの誘導が抑制されていることを確認しました (*Journal of Investigative Dermatology* (2012) 132, 2198-2205)。アダパレンを表皮角化細胞に作用させるとTLR2の発現が減少することも報告されています (*Experimental Dermatology* 16 (6) 500-506, 2007)。一方で、Shibataらは、ステロイド痤瘡や酒皰様皮膚炎を起こすことが問題となる糖質ステロイドが、ヒト角化細胞のTLR2の発現を誘導し、アクネ桿菌への感受性を高めることを報告しています (*J Invest Dermatol* 129:375-382, 2009.)。これらは、痤瘡治療に用いられるレチノイドがアクネ桿菌への感受性・感知性を減少させ、痤瘡を悪化させるステロイドがアクネ桿菌への感受性を高めることを示しています。治療薬の効果の面からも、顔面を主座とする毛包脂腺系疾患に自然免疫機構TLR2が関与することを示唆する研究結果と言えます。

おわりに

今回は、「アクネ桿菌を介した毛包脂腺系疾患の炎症発症のメカニズム」と題しまして、自然免疫機構から見た痤瘡の病態を解説いたしました。痤瘡は、毛包漏斗部の角化亢進と脂腺の増大による面皰形成が初期病変となり、それに伴って増殖したアクネ桿菌を宿主が感知することによって炎症が引き起こされます。最近の痤瘡病態知見から鑑みると、痤瘡治療では毛包漏斗部の角化改善と自然免疫機構を介する炎症の抑制を目的とすべきことが明らかとなりつつあります。これらを基に新たな痤瘡治療の展開が図られることを期待して、講演を終わらせて頂きます。ご清聴ありがとうございました。

図の説明

図1；アクネ桿菌が産生する酵素と分解される分子・組織の相関図。

図2；アクネ桿菌・脂肪酸-TLR2 から始まる皮膚炎症反応経路。

アクネ桿菌や脂肪酸は TLR2 受容体を活性化する。皮膚では、表皮角化細胞や組織球（マクロファージ）などが TLR2 を発現している。TLR2 の刺激を受けた表皮角化細胞や組織球（マクロファージ）は、TNF、IL-1 や IL-8 などの白血球を遊走させ活性化させるサイトカインを分泌する。活性化された白血球はリゾチームなどの分解酵素群を放出し、局所の微生物を駆除すると同時にペプチドグリカンなどの細胞外マトリックスも分解し、癬痕形成に至る。また、表皮角化細胞も TLR2 刺激によってタンパク分解酵素カリクレイン5 の分泌を亢進させる。

図3；痤瘡病態の自然免疫機構に影響を与えうる薬物療法

抗菌剤はアクネ桿菌を減少させることにより TLR2 刺激を減少させうる。またアクネ桿菌の減少は脂肪酸の減少にも影響する。レチノイドは単球の TLR2 の発現を減少させる。イソトレチノイン内服療法はアクネ桿菌刺激による TLR2 発現誘導と IL-1 や IL-6 などの誘導を抑制する。アダパレンも表皮角化細胞の TLR2 の発現を減少させる。一方で、糖質ステロイドは、ヒト角化細胞の TLR2 の発現を誘導し、アクネ桿菌への感受性を高めうる。