

マルホ皮膚科セミナー

2016年4月21日放送

「第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会④ワークショップ14

如何にしてアトピー性皮膚炎になるのか？～我々の研究から～」

大分大学 皮膚科
准教授 波多野 豊

はじめに

アトピー性皮膚炎の病態においては、皮膚バリア機能異常とアレルギー性炎症とが密接に関与しあっており、¹⁾ 我々は、この関係性に着目しながら研究を行ってきました。今回は、非常に我田引水的かつ僭越ではありますが、アトピー性皮膚炎の病態についての我々の研究結果を紹介することにより、「如何にしてアトピー性皮膚炎になるのか？」について考えたいと思います。

表皮角化細胞における

皮膚バリア機能関連因子の低下による炎症性サイトカイン産生亢進

まず最初に、皮膚バリア機能に関する分子の異常が、バリア機能のみでなく、直接、炎症に関連する機能にも影響する可能性をお示しします。アトピー性皮膚炎では遺伝的に或いは炎症の結果、フィラグリンの低下が観察されております。ロリクリンの低下も観察されており、炎症の結果と考えられております。表皮角化細胞におけるフィラグリンやロリクリンの低下は、皮膚バリア機能異常の原因となり得ます。一方、フィラグリンやロリクリンの低下が炎症反応に影響し得るかについての報告はありま

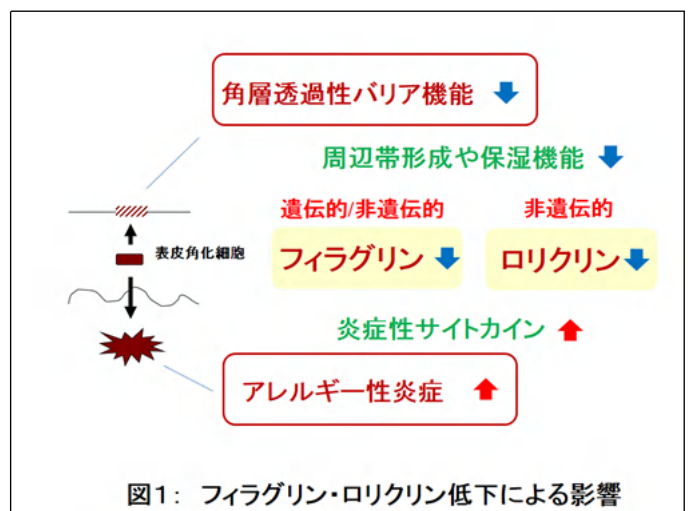
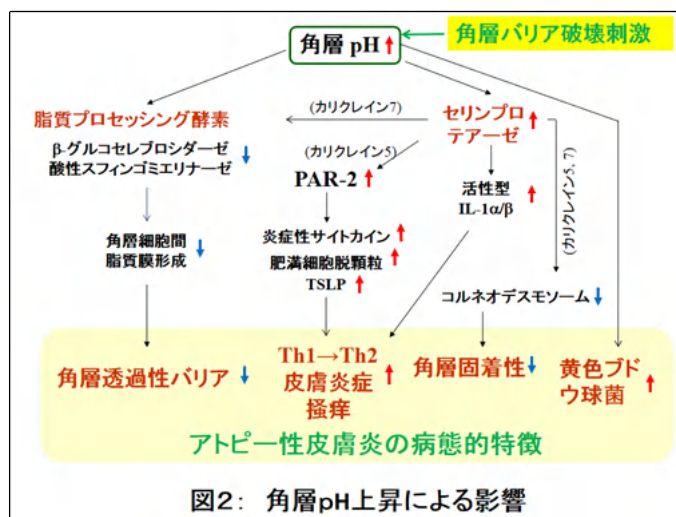


図1: フィラグリン・ロリクリン低下による影響

せんでした。そこで、フィラグリンやロリクリンを siRNA を用いてノックダウンした表皮角化細胞を重層化した系を用いて検討したところ、フィラグリンやロリクリンでノックダウンした表皮角化細胞では、IL-1 α 、IL-8、IL-18、GM-CSF などの炎症性サイトカインの発現が亢進しておりました。²⁾ この結果は、皮膚バリア機能に関与する分子の低下が、皮膚バリア機能のみでなく炎症の生じ易さにも直接関与する可能性を示唆しております (図 1)。

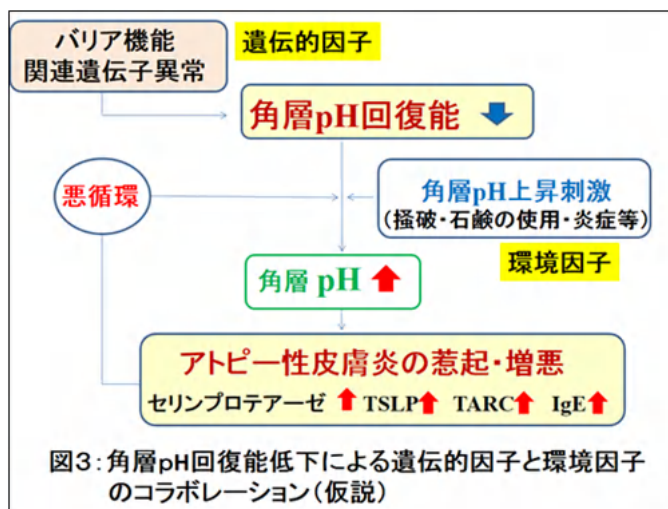
角層 pH 上昇による遺伝的因子と環境因子のコラボレーション

次に、角層 pH の維持機能の低下が、アトピー性皮膚炎の発症における遺伝的因子と環境因子のコラボレーションに関与している可能性についてお示しします。角層の pH は通常、弱酸性に保たれておりますが、掻爬や界面活性剤の使用等の角層透過性バリア機能を障害するいかなる刺激も角層 pH を上昇させ得ると考えられます。角層 pH が上昇しますと (protease-activated receptor 2; 以下 PAR2) 依存性或いは非依存性の様々な経路で角層の透過性バリア機能低下



や Th2 型炎症の誘導、角層の固着性の低下などが生じ得ると考えられています (図 2)。実際、アトピー性皮膚炎やマウスにおけるハプテン誘導性のアトピー性皮膚炎様皮膚炎や flaky tail マウスの皮膚炎発症部位では角層 pH の上昇が観察されます。^{3, 4)} 更に、ハプテン誘導性アトピー性皮膚炎様皮膚炎は皮膚炎誘導過程において角層 pH を弱酸性に維持することにより抑制されることから、角層 pH の異常がアトピー性皮膚炎の病態に深く関与していると思われます。⁵⁾ 一方、flaky tail マウスは、フィラグリンと層板顆粒の分泌に関与する Tmem79/Matt という皮膚バリア機能に関連した遺伝子の異常を有しており、自然に或いはアレルゲンによってより容易にアトピー性皮膚炎様皮膚炎を発症するマウスとして知られております。⁶⁾ 我々は、flaky tail マウスのアトピー性皮膚炎様皮膚炎の発症しやすさにも角層 pH の異常が関与しているかもしれないと考えました。まず、自然発症前の flaky tail マウスに、角層を障害することなく pH を上昇させる 1,1,3,3-tetramethylguanidine (以下 TMG) を塗布して角層 pH を上昇させたあとの角層 pH の回復能を観察しました。その結果、角層 pH の回復能が、flaky tail マウスでは、野生型マウスと比較し、低下していることがわかりました。興味深いことに、flaky tail マウスでは、角層 pH を回復させるための sodium-proton exchanger 1 の発現亢進が観察されませんでした。更に、この TMG による角層 pH 上昇刺激を野生型マウスと flaky tail マウスに 14 日間連続で行ったところ、TMG 塗布による角層 pH 上昇刺激を受けた flaky tail マウスにおいてのみ角層 pH の上昇と血清 TSLP の上昇を伴うアトピー性皮膚炎様皮膚炎が発症し、TMG を塗布した野生型マ

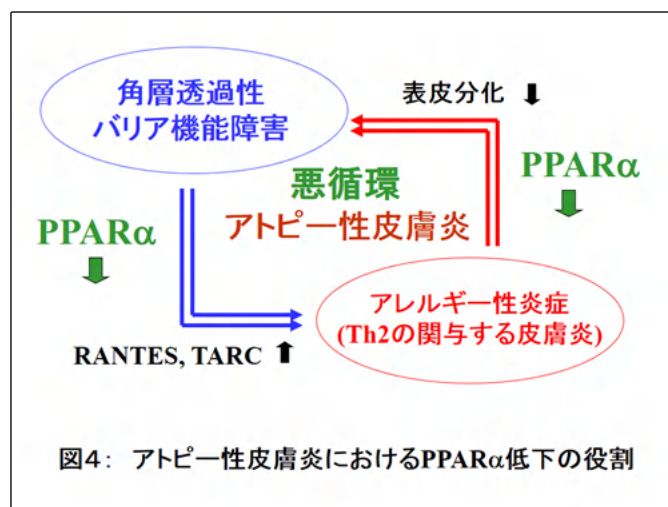
ウスや vehicle を塗布した flaky tail マウスでは発症しませんでした。⁷⁾ これらの結果から、フィラグリンや Tmem79/Matt などの皮膚バリア機能に関連する分子の異常や或いはそれによって生じる subclinical な炎症などによって角層 pH 回復能が低下することにより、角層 pH を上昇させるような環境因子が加わった際の皮膚炎発症が生じ易くなるのではないかと仮説を立てております (図3)。角層 pH 異常を切り口としてアトピー性皮膚炎の病態を考えることによって、アトピー性皮膚炎の予防や治療に新しい考え方がもたらされるかもしれないと期待しております。



皮膚バリア機能異常とアレルギー性炎症の悪循環

次に、アトピー性皮膚炎発症後の皮膚バリア機能異常とアレルギー性炎症の悪循環についての研究です。我々はこれまで、Th2 サイトカインが、主要な角質細胞間脂質であるセラミドの合成や細胞間接着装置を構成するデスモグレイン1の発現、更には水分透過性バリア回復能を低下させることにより、皮膚バリア機能において負の影響を及ぼし得ることを報告してきました。^{8,11)} また、最近、Th2 サイトカインが神経の表皮内伸長を促進することも見出しました。¹²⁾ Th2 サイトカインは搔破の増強を介しても皮膚バリア機能異常に関与すると考えられます。先程お示ししましたように、角層 pH 上昇やそれに伴う PAR2 活性化もこの悪循環に関与する可能性があります。更に、我々は、表皮角化細胞における peroxisome proliferator activated receptor- α (以下、PPAR α) の低下もこの悪循環に関与するかもしれないと考えております。PPAR は、核内ホルモン受容体に属し、 α 、 β / δ 及び γ の3つのサブセットを有しております。皮膚においては、その活性化が皮膚バリア機能構築を促進する一方、アレルギー性炎症や刺激性皮膚炎を抑制することが、主にマウスを用いた動物実験により明らかにされてきました。興味深いことに、アトピー性皮膚炎やマウスのハプテン誘導性のアトピー性皮膚炎様皮膚炎では、3つのサブセットのうち PPAR α のみの低下が観察されており、更に、PPAR α の欠損マウスでは、ハプテン誘導性のアトピー性皮膚炎様皮膚炎が増強するとの報告があります。そこで、PPAR α の低下に関与する因子について検討したところ、3つのサブセットのうち PPAR α のみが、角層透過性バリア破壊刺激と Th2 サイトカインの両者によって発現が低下することがわかりました。更に、PPAR α の発現を siRNA の導入で低下させた表皮角化細胞では、皮膚バリア機能において重要なトランスグルタミナーゼ1やロリクリンの発現が低下するのみでなく、アトピー性

皮膚炎のアレルギー性炎症に関与するケモカインである TARC や RANTES の発現が亢進することを見出しました。¹³⁾ これらの結果は、表皮角化細胞における PPAR α の低下が皮膚バリア機能異常とアレルギー性炎症の悪循環に関与するのみでなく、両者に直接関与している可能性を示唆しています (図4)。



皮膚バリア機能異常とアレルギー性炎症を同時に制御する治療法

以上の知見から考え得る、皮膚バリア機能異常とアレルギー性炎症の両者を同時にターゲットとした治療戦略についてお示しします。まず、Th2 サイトカインはターゲットになり得ると考えられます。実際、IL-4 受容体を標的とした分子標的薬の開発が進んでおります。更に、我々はこれまで、マウスのハプテン誘導性アトピー性皮膚炎様皮膚炎において、PPAR α のアゴニストの外用が治療効果を示すことや、角層の弱酸性維持が発症を予防することを示してきました。^{5, 14, 15)} 更に、最近、マウスのハプテン誘導性アトピー性皮膚炎様皮膚炎において、角層を弱酸性に維持するための lactobionic acid の外用と PAR2 アンタゴニストの外用による治療効果を検討しました。興味深いことに、両者の併用群においてのみ十分な治療効果を得たことから、アトピー性皮膚炎の治療では、PAR2 依存性経路と非依存性経路の両者の制御が重要であることが示唆されました。¹⁶⁾

おわりに

以上、我々の研究をもとに、(1) 遺伝的因子と環境因子のコラボレーションによるアトピー性皮膚炎の発症機序、(2) 皮膚バリア機能異常とアレルギー性炎症の悪循環による皮膚炎の増悪と難治化機序とその同時制御を目指した治療について展望しました。¹⁷⁾ アトピー性皮膚炎の病態の解明には様々な側面からの研究が必要ですが、皮膚バリア機能異常とアレルギー性炎症との関連性に着目した研究は今後も大切な研究テーマのひとつと考えられ、両者を同時に制御する治療法の開発が期待されます。

<参考文献>

- 1) Elias PM, Hatano Y, Williams ML: Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: 'outside-inside-outside' pathogenic mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1337-43.
- 2) Sakai T, Hatano Y, Zhang W, Fujiwara S, Nishiyori R: Knockdown of either filaggrin or loricrin increases the productions of interleukin (IL)-1 α , IL-8, IL-18 and

granulocyte macrophage colony-stimulating factor in stratified human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2015;80:158-60.

3) Man MQ, Hatano Y, Lee SH, Man M, Chang S, Feingold KR, Leung DYM, Holleran WM, Uchida Y, Elias PM: Characterization of a hapten-induced, murine model with multiple features of atopic dermatitis: structural, immunologic, and biochemical changes following single versus multiple oxazolone challenges. *J Invest Dermatol.* 2008;128:79-86.

4) Sakai T, Hatano Y, Matsuda-Hirose H, Nishiyori R, Fujiwara S: Atopic dermatitis-like dermatitis emerges unevenly on different sites in flaky tail mice. *J Dermatol Sci.* 2015;78:151-3.

5) Hatano Y, Man MQ, Uchida Y, Crumrine D, Scharschmidt T, Kim E, Mauro TM, Feingold KR, Elias PM, Holleran WM: Maintenance of an acidic stratum corneum prevents emergence of murine atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1824-35.

6) Scharschmidt TC, Man, MQ, Hatano Y, Crumrine D, Gunathilake R, Sundberg JP, Silva KA, Mauro TM, Hupe M, Cho S, Wu Y, Celli A, Schmuth M, Feingold KR, and Elias PM: Filaggrin deficiency confers a paracellular barrier abnormality that reduces inflammatory thresholds to irritant and haptens. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:496-506.

7) Sakai T, Hatano Y, Zhang W, Fujiwara S: Defective maintenance of pH of stratum corneum is correlated with preferential emergence and exacerbation of atopic-dermatitis-like dermatitis in flaky-tail mice. *J Dermatol Sci.* 2014;74:222-8.

8) Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, Katagiri K: Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 2005;124:786-92.

9) Hatano Y, Katagiri K, Arakawa S, Fujiwara S: Interleukin-4 depresses levels of transcripts for acid-sphingomyelinase and glucocerebrosidase and the amount of ceramide in acetone-wounded epidermis, as demonstrated in a living skin equivalent. *J Dermatol Sci.* 2007;47:45-7.

10) Hatano Y, Adachi Y, Elias PM, Crumrine D, Sakai T, Kurahashi R, Katagiri K, Fujiwara S: The Th2 cytokine, interleukin-4, abrogates the cohesion of normal stratum corneum in mice: implications for pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2013;22:30-5.

11) Kurahashi R, Hatano Y, Katagiri K: IL-4 suppresses the recovery of cutaneous permeability barrier functions in vivo. *J Invest Dermatol.* 2008 ;128:1329-

31.

12) Sakai T, Takahashi D, Nikaido K, Okauchi K, Mori N, Irie R, Hatano Y, Fujiwara S: Co-stimulation with interleukin-4 and tumor necrosis factor- α increases epidermal innervation accompanied by suppression of semaphorin 3A. *J Dermatol Sci* 2014;76:69-71.

13) Adachi Y, Hatano Y, Sakai T, Fujiwara S: Expressions of PPARs are directly influenced by permeability barrier abrogation and inflammatory cytokines and depressed PPAR α modulates expressions of chemokines and epidermal differentiation-related molecules in keratinocytes. *Exp Dermatol* 2013;22:606-8.

14) Hatano Y, Man MQ, Uchida Y, Crumrine D, Mauro TM, Feingold KR, Elias PM, Holleran WM: Murine atopic dermatitis responds to peroxisome proliferator-activated receptor α , β/δ (but not γ), and liver-X-receptor activators. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:160-169.

15) Hatano Y, Elias PM, Crumrine D, Feingold KR, Katagiri K, Fujiwara S: Efficacy of combined peroxisome proliferator-activated receptor- α ligand and glucocorticoid therapy in a murine model of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2011;131:1845-52.

16) Sakai T, Hatano Y, Matsuda-Hirose H, Zhang W, Takahashi D, Jeong SK, Elias PM, Fujiwara S: Combined benefits of a PAR2 inhibitor and stratum corneum acidification for murine atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* (印刷中)

17) Hatano Y: New insight into the pathogenesis of atopic dermatitis from analysis of the mutual association between permeability barrier dysfunction and allergic inflammation. *Dermatologica sinica* 2015;33:74-77.